

KORRELATIONSUNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER KOINZIDENZ VON
ARTERIOSKLEROSE, LATENT-DIABETISCHER STOFFWECHSELSTÖRUNG,
LEBERVERFETTUNGSGRAD UND ÜBERGEWICHTIGKEIT

VON

HARTMUT FALLEN

Mainz 1966

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

KORRELATIONSUNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER KOINZIDENZ VON
ARTERIOSKLEROSE, LATENT-DIABETISCHER STOFFWECHSELSTÖRUNG,
LEBERVERFETTUNGSGRAD UND ÜBERGEWICHTIGKEIT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HARTMUT FALLEN

aus Homberg

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. J. Borneff
Referent: Professor Dr. B. Knick
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich
Tag der mündl. Prüfung: 11. November 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung

A. Die diabetischen Gefäßschäden als schwerste Komplikation und Haupttodesursache bei Diabetes mellitus	1
B. Diabetes mellitus und Arteriosklerose unter verschiedenen Ernährungsbedingungen	2

II. Hauptteil

Literarische Einführung

A. Gegenüberstellung von "Arteriosklerose" und spezifisch diabetischer Angiopathie	3
1. Lokalisation sklerotischer Veränderungen	3
2. Morphologie und Histochemie der Gefäßwand	5
3. Geschlechts- und Altersverteilung der Arteriosklerose-manifestation	9
4. Serumeiweiß- und Serumlipidveränderungen	10
B. Die gegenseitigen Beziehungen der untersuchten Krankheitsbilder	14
1. Fettsucht und Endokrinium	14
2. Fettleibigkeit und Arteriosklerose	23
3. Leberverfettung bei Diabetes mellitus	26
4. Leberparenchymverfettung bei Adipositas	30
5. Leberparenchymverfettung und Arteriosklerose	33
C. Die Diabetesvorstadien	35
D. Zur Frage der zeitlichen Koinzidenz von Diabetesmanifestation und Gefäßalterationen	38
E. Überlegungen zur Pathogenese der spezifischen diabetischen Angiopathie	42

Eigene Untersuchungen

A. Beschreibung des untersuchten Krankengutes und dessen Aufschlüsselung bezüglich Alter, Arteriosklerosemanifestation, Körpergewicht und Leberparenchymverfettung	45
--	----

B. Methodik zur Ermittlung der Ausgangswerte	47
1. Der Tolbutamidtest und seine Auswertung	47
2. Gewichtsindex	50
3. Biopsische und serumanalytische Leberdiagnostik	51
4. Die klinisch diagnostizierte Arteriosklerose und ihre statistische Auswertung	52
C. Mathematisch-statistische Methodik	53
1. Die Regressions- und Korrelationsstatistik und die Beurteilung des Korrelationskoeffizienten	53
2. Die Bedeutung der partiellen Korrelation	54
D. Untersuchungsergebnisse	56
E. Diskussion der Untersuchungsergebnisse	58
F. Zusammenfassung	60
G. Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG

A DIE DIABETISCHEN GEFÄSSCHÄDEN ALS SCHWERSTE KOMPLIKATION UND HAUPTTODESURSACHE BEI DIABETES MELLITUS

Bei guter Anpassung der hormonalen Insulinprothese mit entsprechender Angleichung einer rationalen Diät an die geforderten körperlichen Leistungen, d.h. bei guter "Einstellung", werden Verlauf und Prognose der Zuckerkrankheit heute weniger durch Stoffwechselstörung und Koma als durch die komplizierenden Gefäßerkrankungen bestimmt. Stellvertretend für eine Vielzahl ähnlicher Mitteilungen seien hier die Statistiken von JOSLIN (101) und HETENYI (93) genannt. In Joslins Statistik, die etwa 10 000 Fälle umfaßt, starben in der Vorinsulinära etwa 50% aller Diabetiker im Koma, in den ersten 10 Jahren der Insulinbehandlung 8%, 1950 dagegen nur noch 1%. Demgegenüber erlagen 1930 etwa 20% gefäßbedingten Todesursachen, 1940 waren es 54%, 1950 gar 76%. Zu entsprechenden Zahlen kommt Hetenyi an einem Krankengut von 1160 Fällen mit 13,2% Arteriosklerosesterblichkeit in den Jahren 1919 - 1924 gegenüber 68,2% in den Jahren 1937 - 1947. Die Komasterblichkeit betrug in den entsprechenden Zeiträumen 47,4 bzw. 5,6%.

In der Häufigkeit von Arteriosklerose jeder Form bei verschiedenen Grundkrankheiten nimmt der Diabetes mellitus eine führende Rolle ein, vor der Hypertonie; mit Abstand folgen Gallensteinleiden, maligne Tumoren, Hämoblastosen und Tuberkulose (200). Als Ursache der zunehmenden Bedeutung der Gefäßerkrankungen für das Schicksal der Diabetiker gilt einerseits das höhere Alter, welches die Zuckerkranken unter dem Schutze des Insulins erreichen, andererseits die Tatsache, daß wesentlich mehr Diabetiker als vor der Insulinära das zeugungsfähige Alter erleben. Bei der Dominanz der Vererbung der diabetischen Stoffwechselstörungen nimmt nicht nur die Zahl der Diabetiker an sich zu, sondern damit auch die Zahl der diabetesbedingten Gefäßstörungen. Gewichtige Gründe liegen jedoch auch in der zunehmenden Technisierung in allen Kulturländern der Welt während der letzten Jahrzehnte. Diese Entwicklung führte zur Einschränkung körperlicher Arbeit, zu einem höheren Lebensstandard und zu der damit verbundenen besseren Ernährung weiter Kreise der Bevölkerung.

B DIABETES MELLITUS UND ARTERIOSKLEROSE UNTER VERSCHIEDENEN ERNÄHRUNGSBEDINGUNGEN

Kaum ein Krankheitsbild zeigt in seiner Manifestationshäufigkeit eine derartige Abhängigkeit von Zeiten des materiellen Wohlstandes und Zeiten der wirtschaftlichen Not und des Hungers wie gerade der Diabetes mellitus und die Arteriosklerose.

Eindrucksvoll sind die Untersuchungen von V. NOORDEN (157) während des Ersten Weltkrieges, die eine Abnahme der Diabetesmortalität in Preußen um beinahe die Hälfte der Vorkriegszeit ergaben. Während der niedrigste Stand 1918 erreicht wurde, kam es in den mageren Nachkriegsjahren nur zu einem allmählichen Anstieg. Eine ähnliche Entwicklung ließ sich im Zweiten Weltkrieg erkennen. Deutlich geht dies aus statistischen Erhebungen von DANOPULOS et al. (50) hervor, der in Athen in den Jahren 1941 - 1944 ein Absinken der Diabeteshäufigkeit von 15,5 bis 27% bezogen auf die Gesamtzahl der internistischen Fälle der Vorkriegsjahre auf 2,6 - 5% fand, um in den Nachkriegsjahren wieder rasch anzusteigen und 1950 mit 30% bereits über den Vorkriegsjahren zu liegen. Zu ähnlichen Ergebnissen einer deutlichen Abnahme der Diabeteserkrankung während der Hungerjahre des Ersten und Zweiten Weltkrieges in Schweden kommt auch MALMROS (136).

Erschreckend sind Zunahme und Ausmaß arteriosklerotisch bedingter cardiovascularer Erkrankungen in den letzten Dezennien mit dem Herzinfarkt als häufigster und folgenschwerster Komplikation.

Nachdrücklich weisen STROM und JENSEN (214) auf den Zusammenhang dieser Gefäßschäden mit der Überernährung hin, indem sie fanden, daß in Abhängigkeit der Abnahme des jährlichen Fettverbrauchs der norwegischen Bevölkerung im Zeitraum von 1940 - 1944 auch die Mortalitäts-häufigkeit von Herz-Kreislauserkrankungen entsprechend sank, um in der Nachkriegsepoche mit steigendem Fettkonsum wieder die Vorkriegswerte zu erreichen. BANSI u. Mitarb. (10) konnten zeigen, daß die Zahl der Herzinfarkte in den Kriegs- und Hungerjahren stark absank, um 1946 mit 0,3% einen Tiefpunkt zu erreichen. In der Folgezeit der sich wieder bessernden Ernährungsbedingungen stieg diese Zahl steil an und erreichte bereits 1952 die erschreckende Höhe von 20,9%. Bedeutsam sind in diesem Zusammenhang auch Beobachtungen von MOHNIKE (146), daß Angiopathien bei Diabetes in der Wiederauffütterungsphase nach Dystrophie häufig manifest wurden. Sie gingen nach KNICKs Untersuchungen (114) in Leipzig unter den knappen Ernährungsbedingungen der Jahre 1945 - 1949

auf 20,7% des diabetischen Krankengutes zurück gegenüber 69,9% der Vorkriegswerte.

Aus dieser Entwicklung gehen Zusammenhänge mit der Über- und Unterernährung hervor, was in Untersuchungen von GROSSE-BROCKHOFF (82) auch deutlich zum Ausdruck kommt. Er konnte zeigen, daß die Gesamtzahl der Fett-süchtigen mit über 10% Übergewicht von 9% in den Vorkriegsjahren auf 2% in Zeiten zwangsweiser Unterernährung absank. Bald nach der Währungsreform erreichte sie wieder den Ausgangs- und mit 11% 1951 den Höchstwert.

Die Lebensbedingungen des modernen Menschen haben nicht nur die "Managerkrankheit" des Vielbeschäftigten hervorgebracht, sondern sind auch für die Häufung des Diabetes mellitus und der arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen mitverantwortlich zu machen. Es sind die gleichen "regsamen und wohlhabenden" Bevölkerungskreise, die besonders von Gefäßleiden und Stoffwechselstörungen betroffen werden.

II. HAUPTTEIL

Literarische Einführung

A. GEGENÜBERSTELLUNG VON "ARTERIOSKLEROSE" UND SPEZIFISCHER DIABETISCHER ANGIOPATHIE

1. Lokalisation sklerotischer Veränderungen

Im Gegensatz zur Auffassung der diabetischen Gefäßschäden als einer lediglich früh auftretenden und schwer verlaufenden Arteriosklerose - wobei die diabetische Stoffwechselstörung beschleunigend auf den physiologischen, altersgebundenen Sklerosierungsprozeß einwirken soll - steht die klinische These einer erstmals von BÜRGER (27) postulierten spezifischen diabetischen Angiopathie. Sie beruht auf der Beobachtung diabetesspezifischer Befunde des Augenhintergrundes und der Nierenglomeruli im Sinne der Kimmelstiel-Wilson-Läsion und hinsichtlich der Lokalisation sklerotischer Veränderungen, der Histiochemie der Gefäßwand, der Serumeiweiß- und Serumlipoidzusammensetzung und der Alters- und Geschlechtsverteilung der diabetesbedingten Angiopathie zuzuordnender Besonderheiten.

Eine Differenzierung in eine Makroangiopathia diabetica mit Befall der größeren und großen Gefäße und eine Mikroangiopathia diabetica mit Bevorzu-

gung kleiner und kleinster Gefäße ist insofern berechtigt, als der Befall der kleinen, peripher gelegenen Gefäße die eigentliche diabetesspezifische Gefäßkomplikation ausmacht. Die Mikroangiopathia diabetica manifestiert sich an den Blutgefäßen der Netzhaut und des gesamten Uvealtraktes (Retinopathia diabetica), der Nieren (Nephropathia diabetica), aber auch in sonstigen Gefäßprovinzen des Organismus, sofern diese kleinsten Gefäße Basalmembranen aufweisen. Von klinischer Seite ist oft darauf hingewiesen worden, daß beim Diabetiker trotz deutlich registrierbarer Fußpulse und fehlender Stenosierung der Gefäßlumina der großen Beinarterien das Auftreten einer Gangrän relativ häufig ist (27, 158). Es besteht somit bei der diabetischen Angiopathie ein Mißverhältnis zwischen der Durchgängigkeit der Arterien und dem Ausmaß des Gewebetodes, was sich auch darin ausdrückt, daß das vorherrschende Symptom der arteriellen Gefäßerkrankung beim Diabetiker die Gangrän, beim Nichtdiabetiker das intermittierende Hinken darstellt (194). Die sich daraus ableitende Annahme, daß beim Diabetes ein spezieller Schaden im terminalen Stromgebiet vorliegen müsse, konnte durch zahlreiche funktionelle Untersuchungen dieses Gefäßbereiches bestätigt werden.

PORSTMANN (171) fand mit Hilfe des Saugverfahrens nach Borbely, daß bei Diabetikern in den ersten drei Lebensjahrzehnten die Kapillarresistenz bei beiden Geschlechtern erheblich vermindert ist, ferner daß bei jugendlichen Diabetikern die Kapillarresistenz mit der Dauer der Erkrankung erheblich abnimmt. Bereits nach einjährigem Bestehen des Diabetes ließ sich bei 80 % der untersuchten Jugendlichen eine erhebliche Steigerung der Kapillarbrüchigkeit nachweisen. Bei vielen Zuckerkranken fand sich schon bei der ersten Feststellung des Diabetes eine weit unter den ermittelten Normwerten liegende Kapillarresistenz.

KNOBLOCH (115) konnte mit Hilfe der von ihm entwickelten Phlogistometrie eine gegenüber aktinischen und toxischen Reizen erhöhte Entzündungsbereitschaft der Haut ermitteln.

RIES (183) fand im Cantharidenblasenversuch eine Verminderung der Kapillardurchlässigkeit. Ferner finden sich Mitteilungen über pathologische Gefäßfunktionen bei Diabetikern im Sinne einer verminderten Durchlässigkeit der peripheren Gefäße bei Anwendung des Stauverfahrens nach Landis (25), einen verlangsamten Abtransport vom radioaktiven Jod nach Injektion in die Gingiva (182) und eine verlängerte sog. akoagulatorische Blutungszeit (Blutungszeit nach Eintauchen des Fingers oder des Ohr läppchens in Oxalatlösung) (28). Mikroplethysmographische Untersuchungen bei jugendlichen Diabetikern ergaben eine verminderte digitale (140) und konjunktivale Durchblutung (56).

BARANY (11) untersuchte die Gefäßreaktion bei Diabetikern im Alter von 15-30 Jahren. Er konnte eine niedrigere Wärmeausstrahlung der Haut, eine geringere intradermale Clearance vom radioaktiven Natrium, einen verlangsamten Anstieg der Hauttemperatur nach Nervenblockade und eine verlängerte Vasokonstriktion nach i.v.-Verabreichung von Adrenalin feststellen.

2. Morphologie und Histochemie der Gefäßwand

Die Frage nach der Existenz einer spezifischen diabetischen Angiopathie wird für den Bereich der Kapillaren in der Netzhaut des Auges und den Glomerula der Niere von den meisten Klinikern und Pathomorphologen bejaht. Diese beiden Gefäßprovinzen sind sowohl in diagnostischer als auch in prognostischer Hinsicht von überragender Bedeutung.

BALLANTYNE (9) wies als erster darauf hin, daß die makroskopisch als Blutpunkte imponierenden Augenhintergrundsveränderungen in Wirklichkeit kapilläre Mikroaneurysmen darstellen und als Spezifikum für das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage angesehen werden müssen. Dieser Befund wurde in der Folgezeit durch zahlreiche weitere Beobachtungen diabetesspezifischer Retinaveränderungen ergänzt. Das Krankheitsbild der Retinopathia diabetica ist demnach morphologisch folgendermaßen zu charakterisieren:

Bevor es zu organischen Schädigungen wie umschriebene Verengungen, variköse Erweiterungen und knotig aneurysmatische Dilatationen der Netzhautvenen kommt, zeigt sich eine allgemeine Erweiterung der retinalen Venen, die reversibel ist und wohl Ausdruck funktioneller Veränderungen darstellt als Kompensationsvorgang der durch die diabetische Stoffwechselstörung hervorgerufenen Hypoxämie (103). Bei der reinen diabetischen Retinopathie finden sich die ersten Veränderungen an den Kapillaren und kleinen Venen. Die "flohstichartigen Blutpunkte" entsprechen Mikroaneurysmen im venösen Kapillarschenkel; daneben sind Schlingelung und degenerative Veränderungen an den kleinen Venen erkennbar und schließlich als sekundäre Folge der Gefäßwandschädigung kleine Blutungen, bevorzugt in Netzhautmitte sowie in zeitlicher Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes mellitus mehr oder weniger ausgeprägte und zahlreiche weißgelbe Extravasate in Form rundlicher Degenerationsherde. Die Weiterstellung des retinalen Kapillarnetzes, die "Hypertrophie" der Haar Gefäße und die spindel- und sackförmigen Wandausweitungen veranlaßten THIEL (217), in Analogie zur rosaroten Verfärbung der Gesichtshaut jugendlicher Diabetiker von einer "Rubeosis diabetica retinae" zu sprechen (9, 71, 152, 217).

Entsprechend dem Ausmaß der Retinaveränderung werden folgende Stadien abgegrenzt:

1. Kapillarblutungen und Kapillaraneyrismen im Sinne von Ballantyne (9)
2. Mischform von Blutungen und weißen Herden
3. Weiße Degenerationsherde und Exsudatherde
4. Periphlebitische Prozesse im Sinne der Retinitis proliferans

KIMMELSTIEL und WILSON (113) beschrieben 1936 als erste sowohl patho- wie histogenetisch vom Diabetes mellitus abhängige Nierenveränderungen im Bereiche der Glomerula, die von ihnen als "interkapilläre Glomerulosklerose" bezeichnet wurden. In zahlreichen Untersuchungen wird immer wieder darauf hingewiesen, daß die interkapilläre Glomerulosklerose und die Retinopathia diabetica Manifestationen des gleichen Krankheitsprozesses sind, die nur durch die verschiedenartige anatomische Struktur der retinalen und glomerulären Gefäße modifiziert sind (3, 6). Als gestaltlicher Ausdruck dieses Geschehens finden sich an den Glomerula kapilläre Aneurysmen und als typischstes Merkmal noduläre Hyalinisierungen in Form hyalin-fibrinoider, umschriebener, kugeli- ger und keulenförmiger Bildungen gegenüber dem Gefäßpol bis zur vollständigen Ausfüllung eines Glomerulum mit derartigen Kugelbildungen (29).

RANDERATH (174) erhebt folgende, die diabetische Glomerulosklerose kenn- zeichnende Befunde: Die Lipoideiweißdurchtränkung der gesamten Basalmem- branen, sowohl der Glomerula als auch der Harnkanälchen, die Bildung intra- glomerulärer, intratubulärer und intracanaliculärer, sowie ferner intravasaler interstitieller Coacervate, die Lipoideiweißergüsse zwischen Harnkanälchen- epithelien und Tunicae propriae, sowie die Bildung sog. Paraproteinzylinder mit epithelialen Resorptionsriesenzellen.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von COSSEL (45) bei diabeti- scher Glomerulosklerose machen deutlich, daß die von Kimmelstiel und Wil- son (113) beschriebenen Veränderungen nicht interkapillär, sondern intra- mural liegen. Es fand sich eine überwiegend herdförmige Verdickung der Ba- salmembran, die stellenweise mit einer Vakuolisierung und Ablagerung von Fettsubstanzen einhergeht, eine Ablagerung von basalmembranähnlichen Stof- fen in den Endothelzellen, die im fortgeschrittenen Stadium zum Untergang der Endothelien und zur Einengung der Kapillarlichtung führt. Diese beiden Veränderungen sind das elektronenoptische Äquivalent der lichtmikroskopisch

zu beobachtenden kugel-, kappen- oder keulenförmigen hyalinen Ablagerungen im Glomerulum.

Bei einer synoptischen Betrachtung der Vorgänge am Augenhintergrund und an den Glomerula liegt die Vermutung nahe, daß sich ähnliche Prozesse auch in anderen Provinzen des terminalen Stromgebietes abspielen und das Leben solcher mangelhaft durchbluteter Gebiete bedrohen.

GOLDENBERG u. Mitarb. (78) untersuchten unter Anwendung von Spezialfärbungen die kleinen Gefäße in 152 amputierten Extremitäten von 92 Diabetikern und 60 stoffwechselgesunden Arteriosklerotikern. Sie kamen zu der Schlußfolgerung, daß in den peripheren Arterien und Arteriolen des Zuckerkranken spezifische, von der Arteriosklerose unterschiedliche Veränderungen bestehen. Sie umfassen eine Schwellung und Proliferation des Endothels, die oft bis zur Obliteration führen und durch die Ablagerung reticulär verbundener Fibrillen gekennzeichnet sind. Das Gitterfasernetz ist P.A.S. - positiv und nimmt im Gegensatz zu demjenigen arteriosklerotischer Gefäße eine kolloidale Eisenfärbung nicht an. Bei den Diabetikern ist die Membrana elastica interna intakt; auch in der Media bestehen gewisse Unterschiede zur Arteriosklerose. Die beschriebenen Veränderungen finden sich besonders häufig in den Vasa vasorum und nervorum sowie in den kleinen Gefäßen der Muskelsepten. Auf Grund der als spezifisch erkannten histologischen Kriterien gelang es, in der amputierten Extremität von 85 der 92 Diabetiker und 57 der 60 Arteriosklerotiker ohne Kenntnis der klinischen Befunde eine zutreffende Diagnose zu stellen.

FUCHS (74) beschrieb elektronenmikroskopische Befunde an den Muskelkapillaren bei Langzeitdiabetikern in Form einer herdförmigen Verdickung der Kapillarwand und einer Erweiterung der Perikapillarräume.

ZSCHOCH (243) fand bei Bestehen eines Diabetes mellitus 5 1/2 mal häufiger als bei nichtdiabetischen Kontrollfällen Gefäßveränderungen in der Leber. Hierbei ergab sich ein ähnliches histochemisches Spektrum, wie es bei der diabetischen Angiopathie der Niere und des Augenhintergrundes gefunden wurde.

Die Niederschlagsbildungen in den Kapillaraneurysmen sind wahrscheinlich durch die diabetische Stoffwechsellage qualitativ besonders geprägt. FRIEDENWALD (72) hat durch die McManus-Hotchiss-Färbung (allgemein unter dem Namen P.A.S.-Färbung = Periodic-acid-Schiff bekannt) wahrscheinlich machen können, daß die gleiche Substanz in den Kapillaraneurysmen der

Netzhaut und des Glomerulum bei der Kimmelstiel-Wilsonschen Krankheit vorhanden ist. Die Ablagerung P.A.S.-positiver Massen in Form gerichteter hochpolymerisierter Mucopolysaccharide in der Basalmembran ist hier das wesentliche histochemische Merkmal (147, 152, 175, 218).

Im Gegensatz zur Mikroangiopathia diabetica ließen sich histomorphologische Unterscheidungsmöglichkeiten von spezifischem Charakter zwischen diabetischen und arteriosklerotischen Gefäßwandprozessen der großen Arterien vom muskulären und elastischen Typ nicht aufzeigen. Zwar räumen einige Autoren auch der Makroangiopathia diabetica eine Sonderstellung ein, indem gegenüber der nichtdiabetischen Arteriosklerose in den Arterien vom muskulären Typ spezifische mucoproteid- und mucopolysaccharidhaltige Intimaplaques vorkommen sollen (175), in der Mehrzahl der Untersuchungen wird jedoch eine spezifische histomorphologische Unterscheidungsmöglichkeit verneint (26, 94).

BREDT (24) weist darauf hin, daß man bestenfalls auf Grund eines besonderen Mischungsverhältnisses der einzelnen Strukturelemente auf eine diabetische Grundkrankheit schließen könne.

So zeigen die angiochemischen Untersuchungen HEVELKEs (94) die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen rein arteriosklerotischen und diabetischen Wandveränderungen in der Aorta auf Grund unterschiedlicher qualitativer Prägnung der "Schlackensubstanzen" in diesem Gefäßbereich. Er fand mit Hilfe chemischer Analysen bei Diabetikeraorten einen signifikant höheren Trockenrückstand und Gesamtfettgehalt als bei arteriosklerotisch schwer veränderten Aorten von Nichtdiabetikern. Die Aufschlüsselung des Totallipoids ergab, daß Diabetiker einen höheren Gehalt an Galaktosiden und Cholesterin aufweisen, ebenso erwies sich die Säure- und Verseifungszahl im Gesamtfett von Diabetikeraorten als höher gegenüber arteriosklerotischen Vergleichsaorten. Der Stickstoffgehalt im fettfreien Extraktionsrückstand zeigte dagegen bei Diabetikern einen niedrigeren Wert.

MOHNIKE (147) sieht in der diabetischen Makroangiopathie eine sich vorzeitig und verstärkt manifestierende Arteriosklerose, und zwar infolge einer Grundstörung, welche dem Diabetes koordiniert, aber auch von diesem getrennt auftreten kann. Hiernach ergeben sich fließende Übergänge zur sog. Physiosklerose.

3. Geschlechts- und Altersverteilung der Arteriosklerose-manifestation

Seit langem ist bekannt, daß bei Frauen die Koronargefäßsklerose wesentlich seltener und schwächer ausgebildet ist als bei Männern vergleichbarer Altersklassen. Sowohl nach klinischen Statistiken als auch nach pathologisch-anatomischen Befunden steht fest, daß die Frau bis zum Eintreten der Menopause in auffälliger Weise von Koronarsklerose verschont bleibt.

In einer Mortalitätsstatistik von LEW (126) hatten Männer im Alter von 35 bis 44 Jahren eine 6,6 mal so häufige Todesziffer an Koronarsklerose wie Frauen. In der Altersklasse zwischen 45 bis 54 Jahren verringerte sich der Unterschied auf 5,3 und in der Altersklasse zwischen 75 und 84 Jahren auf 1,4.

ZIMMERMANN et al. (240) sahen den Myokardinfarkt vor dem 65. Lebensjahr weit häufiger bei Männern als bei Frauen, nämlich im Verhältnis von 5:1. Nach dem 75. Lebensjahr ist nach diesem Material die Differenz wesentlich geringer, das Verhältnis betrug etwa 1,5:1.

Auffallend ist auch ein markanter Phasenunterschied der zeitlichen Manifestation degenerativer Koronarerkrankungen beider Geschlechter. In einer Untersuchung der Myokardhäufigkeit bei Frauen betrug das Durchschnittsalter der Menopause 47,4 Jahre, das beim ersten Infarkt 60 Jahre. Danach ereignet sich also der Infarkt 12,6 Jahre nach Beginn der Menopause (29). Der Mortalitätsgipfel beim Manne liegt somit etwa 5 Jahre unter dem bei der Frau ermittelten Wert (233).

Für die allgemeine Sklerose und für die Aortensklerose werden diese Unterschiede nicht so offenbar. Periphere Durchblutungsstörungen auf arteriosklerotischer Basis und die Arteriosklerose der Nierengefäße verhalten sich ähnlich wie die Koronarsklerose, wenn auch hier die geschlechtsgebundenen Unterschiede nicht so kraß sind. Für die Zerebralsklerose ergeben sich in jüngeren und mittleren Jahrgängen ähnliche Verhältnisse (203).

Übereinstimmend wird im Schrifttum ein im Vergleich zu Stoffwechselgesunden gehäuftes Vorkommen von Myokardinfarkten beim Diabetiker festgestellt. Nach einer Zusammenstellung aus Angaben der Literatur kommen LASCH u. MATTHES (121) zu dem Ergebnis, daß bei einem Vergleich von zwei Gruppen mit einem Alter von über 40 Jahren 27,6% Nichtdiabetiker und 47,1% Diabetiker an Koronarsklerose leiden. Bedeutsam ist die Tatsache, daß hierbei beide Geschlechter eine ähnlich hohe Infarktfrequenz aufweisen. Es findet sich somit eine Nivellierung der Infarktmorbiditätshäufig-

keit beider Geschlechter bei Bestehen eines Diabetes mellitus. Waren unter den Nichtdiabetikern Männer etwa 3 bis 4 mal häufiger betroffen, so betrug das Verhältnis Männer : Frauen bei den Diabetikern annähernd 1 : 1. Augenfällig ist die Infarktgefährdung auch jüngerer diabetischer Frauen vor der Menopause, die etwa der gleichalter Männer entspricht, während bei stoffwechselgesunden Frauen der Infarkt in dieser Altersklasse ausgesprochen selten ist.

Die umfassenden Sektionsstatistiken von CLAWSON und BELL (37) machen diese Verhältnisse deutlich. In dem rund 50 000 Autopsien umfassenden Material aus dem Jahre 1910 bis 1947 finden sich Koronarsklerosen in 10% der nichtdiabetischen Männer gegenüber 19,5% bei diabetischen Männern, während bei den Frauen der Unterschied mit 5,8 zu 17,4% noch eindrucksvoller ist. Bei diabetischen Frauen und Männern findet sich eine Zunahme des Koronarverschlusses nicht nur allgemein, sondern auch eine Verschiebung zu den jüngeren Altersklassen.

Eine ähnlich abweichendes Verhalten in bezug auf Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter wie bei der nichtdiabetischen Koronarsklerose lassen auch die übrigen Gefäßprovinzen des Diabetikers erkennen, nur sind die Verhältnisse hier nicht derart eindeutig, so daß sich häufig Übergänge zu den diabetesunabhängigen Angiopathien finden.

4. Serumeiweiß- und Serumlipidveränderungen

Über die Serumeiweiß- und Serumlipidveränderungen bei Diabetes mellitus, speziell auch unter besonderer Berücksichtigung der diabetischen Angiopathie, existiert eine Vielzahl von Publikationen. Hierbei wurden jedoch recht unterschiedliche Befunde erhoben, welche eine Verwertbarkeit derselben für die Diagnostik einzelner Formen der Angiopathie ohne Berücksichtigung anderer klinischer Laboratoriumsbefunde nahezu unmöglich machen. Eindeutige, die diabetische Angiopathie determinierende Serumveränderungen lassen sich nicht feststellen.

In gewisser Korrelation zum Schweregrad der Gefäßkomplikationen kann es zu einer Steigerung des Gesamtcholesterins, der Totallipoide, der Phospholipide und vor allem der Fettsäuren und der Triglyceride kommen (1, 129, 148).

ADLERSBERG (1) fand bei schlecht eingestellten Diabetikern mit Gefäßalteration bei mäßig erhöhtem Cholesterin und Phospholipoiden eine hochsignifikante Erhöhung der Gesamtfettsäuren um etwa 80% und der Serumtriglyceride um

etwa 400%, während die diabetischen Arteriosklerotiker bei guter Stoffwechselkontrolle keine statistisch zu sichernden Abweichungen in der Fettsäurezusammensetzung von den nichtdiabetischen Arteriosklerotikern aufwiesen.

LIPMANN (129) fand in Abhängigkeit von der Diabetesdauer, dem Kompensationsgrad der Stoffwechsellage und dem Ausmaß und Schweregrad der diabetischen Agiopathie im Vergleich zu Diabetikern ohne Gefäßkomplikationen eine deutliche Erhöhung der Totallipide, der Neutralfette, der Phospholipide und des Gesamtcholesterins, wobei die Phospholipide die am frühzeitigsten reagierende Fraktion zu sein schienen.

LUNDBEAK (132) erblickt in dem bei komplizierten Diabetikern verminderten Cholesterin Phospholipoid-Quotienten im Gegensatz zu Arteriosklerotikern ohne Diabetes die typischste Serumlipoidkonstellation.

Arbeiten von GOFFMANN u. Mitarb. (76) weisen auf ein vermehrtes Vorkommen von Lipoproteiden mit einer erhöhten Sf-Konstanten (Sf 10-20 class) beim Diabetes mellitus hin. Man schreibt dieser vermindert löslichen cholesterinhaltigen Komponente eine maßgebende Bedeutung bei der Arterioskleroseentstehung zu.

Andere Autoren negieren spezifische, faßbare Serumlipoidveränderungen.

STEIGERWALDT (212) konnte keinerlei humoral faßbare Beziehung der diabetischen Komplikationen zum Fettstoffwechsel feststellen. Er fand unabhängig vom Schweregrad des Diabetes und dem Vorliegen von Komplikationen keine Erhöhung der Gesamtlipide und des Gesamtcholesterins. Ähnlich fand auch STÄRCK (211) keinen gesicherten Zusammenhang zwischen Schwere der diabetischen Gefäßschäden und dem Blutcholesterinspiegel.

Untersuchungen von JAHNKE et al. (99) ergaben zwar beim Vorliegen einer diabetischen Nephropathie im Lipidogramm einen Abfall der alpha-Lipoproteide und einen entsprechenden Anstieg der übrigen Lipoidfraktionen, bei Diabetikern mit Arteriosklerose, jedoch ohne Zeichen einer diabetischen Nephropathie oder Retinopathie, ließen sich gegenüber gleichaltrigen Diabetikern ohne klinisch nachweisbare Arteriosklerose jedoch keine statistisch zu sichernden Differenzen im Lipidogramm ermitteln.

Die arteriosklerotischen Veränderungen, speziell auch die diabetesbedingte Angiopathie, lassen sich kaum allein mit einer Störung des Lipoidhaushaltes erklären, vielmehr müssen auch Störungen im Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Mineralhaushalt mitberücksichtigt werden (147, 148, 152, 201, 217, 227).

Auch seitens der Pathomorphologen wird der Lipoideinlagerung in die Intima lediglich eine Indikatorbedeutung beigemessen, während für die Entstehung arteriosklerotischer Polster eine primäre und unmittelbare Ablagerung von Eiweißstoffen bedeutsam sein soll (96, 143, 144, 205).

HOLLE (96) und SINAPIUS (205) verfügen über Beobachtungen, daß Sklerose und Atheromatose auf dem Boden primärer Plasmainfiltration entstehen. MEYER (143) erblickt in den ödematösen Intimapolstern eine Folge der Blutplasmaphorese. Diese eiweißhaltigen intimalen Insudate sollen als Reiz für das Mesenchym wirken und sind hiernach als Depot von "Rohstoffen" für die Faserneubildung bei der Entstehung arteriosklerotischer Intimapolster von größter Bedeutung.

Gestützt wird diese Aussage durch Untersuchungen von OTT, LOHSS u. GERGELY (161). Durch Präzipitation mit Kaninchenserum gegen Humanserum waren in den Aortenextrakten Proteine und Lipoproteide nachweisbar, die sowohl in ihrer elektrophoretischen Wanderung als auch in ihren antigenen Eigenschaften mit Serumproteinen und Serumlipoiden übereinstimmten. Legt man die charakteristische Wanderungsgeschwindigkeit und die Präzipitierbarkeit mit einem spezifischen Antiserum als Kriterium der Identität zugrunde, dann ließen sich in den untersuchten Aortenextrakten Serumalbumin, Serum- γ -Globulin und α_2 bzw. β -Serumlipoproteide nachweisen, wobei eine Differenzierung der beiden letztgenannten Fraktionen auf Grund bestehender Antigenverwandtschaft nicht gelang.

Wenn aus diesen Experimenten auch noch nicht zu erkennen ist, unter welchen näheren Umständen Lipoproteide des Serums in die Aortenintima hineingelangen, so besteht doch kein Zweifel daran, daß ein Eindringen möglich ist und in einen Zusammenhang mit dem arteriosklerotischen Gefäßbau gebracht werden kann.

Die Veränderungen des Blutchemismus beim Diabetiker mit vaskulären Schäden erstrecken sich nicht nur auf die Lipide und Lipoproteide, sondern auch auf die Zusammensetzung der Proteine und ihre kohlenhydrathaltigen Anteile. Die Mehrzahl der Untersucher fand bei der diabetischen Angiopathie vorzugsweise eine Erhöhung der proteingebundenen Hexosen, kenntlich an einer Vermehrung der α_2 -Globulinfraction des Serums, die die überwiegende Zahl der Polysaccharid-Globulinkomplexe aufnimmt.

Nach MOHNIKE (148) ist die Konstellation der Serumeiweißkörper bei Diabetikern durch eine - mit Anwesenheit und Schweregrad der Komplikationen

und der Höhe der Eiweißzuckerkonzentration koinzidente - Verminderung der Albuminfraktion und Vermehrung der α_2 -Globuline, in geringerem Umfange auch der β -Globuline (letzteren geht eine Erhöhung der β -Lipoproteide parallel) gekennzeichnet.

Ähnliche Verschiebungen im Elektropherogramm mit Erhöhung der α_2 - und β -Globulinfraktion bei aktiven Gefäßprozessen des Diabetikers werden von STEIGERWALDT (212) beschrieben. EJARQUE et al. (59) fanden sie um so ausgeprägter, je weiter progredient die diabetische Angiopathie ist. Ihren höchsten Grad sollen sie bei der diabetischen Glomerulosklerose erreichen. Nach STÄRCK (211) zeigen Patienten mit einer Retinopathie als Ausdruck der Vermehrung der α_2 - und β -Globuline einen besonders verminderten Albumin/ α_2 -Globulin-Quotienten.

Untersuchungen von RUZDIC et al. (189) ergaben, daß entsprechend der Schwere der Gefäßkomplikationen parallel auch die Konzentrationen sämtlicher Serumglycoproteidkomponenten ansteigen, am meisten jedoch die Serummucoïdkomponente. Bei Diabetes ohne Gefäßalterationen befinden sich die Konzentrationen aller Glycoproteidkomponenten zwar innerhalb des Normbereichs, doch zeigen die Konzentrationen der Sialinsäure und des Hexosamins eine ständig ansteigende Tendenz und befinden sich in der Regel an der oberen Grenze der Normalwerte.

JAHNKE et al. (99) fanden, daß bei Diabetikern die α -Globulinvermehrung gewöhnlich von einer mäßigen γ -Globulinvermehrung begleitet wird. Sie vermuten einen Zusammenhang mit infektiös-entzündlichen Vorgängen, die durch dieselbe Serumproteinkonstellation der α/γ -Globulinvermehrung charakterisiert sind.

WUHRMANN u. WUNDERLY (237) sehen in der von ihnen häufig registrierten Verschiebung im Sinne einer γ -Globulinvermehrung bei diabetischer Angiopathie den Ausdruck einer möglichen Leberzellschädigung.

RIVA (185) weist darauf hin, daß reine Konstellationstypen des nephrotischen Syndroms bei der diabetischen Glomerulosklerose vermißt werden und hier vor allem α_2 - γ -Globulinvermehrungen festzustellen sind.

Bezüglich der Genese der vermehrten Glykoproteide im Blut des Diabetikers vermutet MOHNIKE (147, 148) eine verstärkte Tendenz des Organismus, überschüssige Zucker in Eiweißmoleküle einzubauen, bzw. zuckerreiche Eiweißfraktionen vermehrt zu bilden. Inwiefern den proteingebundenen Zuckern eine Bedeutung für die Entstehung der diabetischen Gefäßstörungen zukommt, wird von den einzelnen Autoren recht unterschiedlich beantwortet. Mohnike

glaubt, daß ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen der Glykoproteidämie und der Ablagerung von Mucopolysaccharidkomplexen in den Kapillärwänden bestünde. Auch THIEL (217) hat sich für derartige Zusammenhänge ausgesprochen. SPIRO (210) wies nach, daß die Glukosaminsynthese insulinunabhängig verläuft, so daß die von RENOLD (180) geäußerte Ansicht einer gesteigerten Mucopolysaccharidbildung bei Insulinmangel ihre Berechtigung hat.

Was die diabetische Glomerulosklerose betrifft, so mißt RATHERATH (174) den "humoralen Veränderungen des Plasmaeiweißbildes" eine wichtige, wenn auch nicht ausschließliche Funktion bei. Für das Beispiel der diabetischen Retinopathie hat LEWIS (127) den experimentellen Nachweis geführt, indem beim alloxanbehandelten Kaninchen dort am häufigsten Schädigungen (kapilläre Blutungen, Linsentrübungen) auftraten, wo noch zusätzlich eine Hypoproteinämie erzeugt worden war.

Demgegenüber lehnen JAHNKE et al. (99) es ab, aus den Veränderungen des Proteinogrammes und Glucogrammes weder spezifische Hinweise für den Diabetes selbst noch für seine angiopathischen Komplikationen oder gar deren Pathogenese zu entnehmen, indem sie auf die Unspezifität der durch zahlreiche endogene und exogene Faktoren beeinflussbaren Serumeiweißkonstellation hinweisen. Sicherlich ist das Serumelektropherogramm zur Feststellung einer diabetesabhängigen Angiopathie nur bedingt verwertbar, da zahlreiche andere Erkrankungen mit entzündlichen und nekrobiotischen Erscheinungen ein ähnliches Serumeiweißspektrum hervorrufen und Begleiterkrankungen mit ähnlich pathologischer Fraktionierung nicht immer mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Ferner gilt es zu berücksichtigen, daß die Serumeiweißzusammensetzung altersabhängigen Veränderungen unterliegt. (55).

B DIE GEGENSEITIGEN BEZIEHUNGEN DER UNTERSUCHTEN KRAKHEITSBILDER

1. Fettsucht und Endokrinium

Für die Entstehung der Adipositas wird eine Vielzahl von Faktoren angeschuldigt. Die Fettsucht als reines Bilanzproblem abzutun, wobei dem Mißverhältnis von Kalorienzufuhr und Energiebedarf eine alleinige Bedeutung zukommt, ist sicherlich eine zu einseitige Betrachtungsweise. Neben der Diskrepanz von Nahrungsangebot und Nahrungsbedarf werden endogene, sowohl nervalpsychogene

als auch humoral-endokrine Faktoren für die Entstehung der Fettsucht diskutiert. Wenn wir auch mit HEGGLIN (91) sagen müssen, daß die bedeutendste Drüse für die Genese der Adipositas die Speicheldrüse darstellt, so spricht doch eine Vielzahl von mit Adipositas gekoppelter Krankheitsbilder für die Mitbeteiligung endokriner Störungen. Hier sei nur auf den Morbus Cushing, die Dystrophia adiposogenitalis, die postklimakterische und thyreogene Fettsucht hingewiesen. Über das Zusammenwirken nervaler, humoral-endokriner Faktoren und des intermediären Stoffwechsels beim gesunden und fettsüchtigen Menschen gibt BAHNER (7) einen umfassenden Überblick.

Neben dem psychogenen, nerval und humoral beeinflussten Nahrungsdrang bestimmen noch der rhythmische Wechsel von Speicherfüllung und Entleerung, die Fettavidität der Depots und der Bewegungsdrang das Körpergewicht. Die Peripherie in Form einer genetisch determinierten Eigendynamik der Fettdepots und das Zentralnervensystem, welches den Nahrungsdrang einerseits und den Bewegungsdrang andererseits auslöst, bilden die wesentlichen, das Körpergewicht determinierenden Faktoren. Nahrungsdrang und Nahrungsverweigerung unterliegen dem humoral regulierten Wechselspiel von "Glycophilie" und "Glycophobie", in welches das Endokrinium durch die Sekretion des Hypophysenvorderlappens, der Langerhans'schen Inseln des Pankreas und der Nebennierenrinde eingreift. Das Stadium der "Glycophilie" im Anschluß an die Nahrungsaufnahme ist auf Grund verstärkter Insulinwirkung durch die Vorgänge der Speicherfüllung und gesteigerten Kohlenhydratverwertung gekennzeichnet. Parallel zu der Karenzperiode kommt es gegenläufig zum Absinken der Insulinproduktion in der Phase der "Glycophobie", zu einer vermehrten Ausschüttung der somatotropen und adrenocorticotropen Hormone des HVL und damit auch der Glucocorticoide der Nebennierenrinde. Das somatotrope Hormon drängt die Zuckerverbrennung zurück, fördert den Fettabbau und führt somit zu vermehrter Fettverbrennung. Die Glucocorticoide ihrerseits führen zu einer verminderten Kohlenhydratverbrennung und bedingen zugleich eine gesteigerte Gluconeogenese aus Eiweiß. Das rhythmische und wechselseitige Zusammenspiel dieser drei Hormone steuert somit, ohne den Gesamtenergieumsatz in irgendeiner Richtung zu beeinflussen, die Füllung und Entleerung der Speicher und die Verwertung von Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten so, daß die Glucose als bedeutsamster Kalorienspender immer in ausreichender Menge zur Verfügung steht und keine abnorme Speicherung von Fett erfolgt.

Nach BAHNER (7) ergibt sich somit durch die Verknüpfung von Nahrungsdrang und Sättigung mit dem Intermediärstoffwechsel, wobei dem Endokrinium eine Vermittlerrolle zukommt, ein zyklisches Geschehen: Nahrungsaufnah-

me, Glycophilie, Sättigung, Fasten, Glycophobie, Nahrungsdrang. Der ungestörte Ablauf dieses Zyklus hat zur Voraussetzung, daß eine Erschöpfung und Überfüllung der Fettdepots vermieden wird. Störungen dieser Regulation erklären sich aus einer verminderten, verstärkten und zur Unzeit erfolgten Hormonproduktion der verantwortlichen Drüsen. So würde beispielsweise eine verlängerte, in die Karenzzeit hineinreichende Insulinreaktion zu einer zunehmenden Auffüllung der Fettreservoirs, durch Glucosemangel zur Auslösung des Hungergefühls und dadurch bedingter erhöhter Nahrungsaufnahme zur Adipositas führen. Entsprechend kommt es bei Hyperkortizismus durch ständige Gluconeogenese ohne Kohlenhydratverbrennung zur Fettanreicherung in den Depots, zu Hungergefühl und somit zur Adipositas.

Die Beziehung zwischen Fettsucht und Diabetesmorbidity wurde bereits an dem einleitend beschriebenen Rückgang des Diabetes mellitus während der Kriegs- und Hungerjahre deutlich gemacht. In diesem Zusammenhang sollen hier einige weitere Literaturmitteilungen angeführt werden:

JOSLIN (102) fand unter 1000 Diabetespatienten bei Beginn der Krankheit 77% Übergewichtige, 15% Normalgewichtige und 8% Untergewichtige. Hierbei ergab sich eine Bevorzugung der älteren Jahrgänge mit einem Erkrankungsgipfel im 5. Lebensjahrzehnt. Die Adipositas ging in diesen Fällen der Diabetesmanifestation um Jahre voraus. Über ähnliche Ergebnisse berichten SCHENK und MELLINGHOFF (193), die bei 40-70% aller Diabetiker eine Übergewichtigkeit feststellten, und zwar mit zunehmendem Alter um so häufiger. In diesem Sinne sind auch Angaben von CATSCH (33) zu werten, der bei einer konstitutions- typologischen Aufschlüsselung von Diabetikern in 73% einen pyknischen, zur Adipositas neigenden Habitus und in 18% einen leptosomen Typ fand. Bei den weiblichen Diabetikern betrugen die entsprechenden Zahlen 69 bzw. 15%.

DILLON et al. (54) sehen den Grund für die im Vergleich zu anderen Nationen höchste Diabetesmorbidity der USA in den "optimalen" Ernährungsbedingungen, was durch Untersuchungen von HUNDLEY (97), denen zufolge mindestens 80% sämtlicher in den USA lebenden Diabetiker übergewichtig sind, nachhaltig unterstrichen wird. Auch in Westdeutschland zeichnet sich eine ähnliche Entwicklung ab, wie aus biostatistischen Diabetesreihenuntersuchungen von SCHLIACK (202) im Jahre 1961 bei insgesamt 8000 Untersuchten hervorgeht. Es fand sich eine deutlich positive Korrelation zwischen Krankheitsfrequenz und Körperfülle.

Seit langem ist bekannt, daß die Glucosetoleranz bei Bestehen einer Adipositas häufig vermindert ist. PAULLIN und SAULS (163) und JOHN (100) sahen bei 58-65% aller adipösen Patienten pathologische Glucosetoleranzteste, und

nach den Untersuchungen von OGILVIE (159) verschlechtert sich die Glucosetoleranz weniger mit dem Grad als vielmehr der Dauer der Fettsucht, bis schließlich ein Diabetes auftreten kann. Gestützt auf seine Befunde einer Inselhypertrophie bei der Fettsucht des Menschen (160) und gelegentliche Beobachtungen einer anfallsweisen Glykämie schloß Ogilvie bereits 1935 (159) auf das Vorliegen eines adaptiven Hyperinsulinismus mit funktioneller Überbeanspruchung und schließlichem Sekretionsdefizit des Inselzellsystems, wodurch sich auch die häufig gesteigerte Glucosetoleranz im Beginn einer Fettsucht erklären läßt. Für eine diabetogene Wirkung der Fettsucht sprechen auch Untersuchungen von ADLERSBERG (2) über die Glucosetoleranz bei Fettleibigen im Vergleich zu normgewichtigen Kontrollpersonen. Er konnte zeigen, daß sich die Glucosetoleranz bei Probanden in der "dynamischen" Phase der Fettsuchtentwicklung deutlich verminderte, wenn sie in die "statische" Phase eintraten, d.h. wenn eine weitere Gewichtszunahme ausblieb. Entsprechend beobachtete NEWBURGH (155) nach Gewichtsreduktion bei seinen adipösen Diabetikern in 77% der Fälle eine Normalisierung der zuvor pathologischen Glucosetoleranz.

Die Annahme eines adaptiven Hyperinsulinismus fand durch die Untersuchungen von WRENSHALL (236) an Mäusen mit hereditärem Fettsucht-Hyperglykämiesyndrom Unterstützung. Dabei ergab sich übernormal viel aus dem Pankreas extrahierbares Insulin und eine Hyperplasie und Degranulation der B-Zellen, Befunde, die die Autoren mit ähnlichen Ergebnissen beim fettsüchtigen Altersdiabetiker in Verbindung brachten. Neuerdings gelang es KENNEDY und PARKER (109) auch bei Ratten, mit durch Schädigung des Hypothalamus erzeugter Fettsucht eine Inselhypertrophie nachzuweisen.

Durch direkte Stoffwechseluntersuchungen am Unterarm adipöser Probanden, die neben einem fehlenden Kaliumaustritt aus dem Muskel eine gesteigerte Glucoseaufnahme ergaben, kamen RABINOWITZ und ZIERLER (173) ebenfalls zu der Folgerung eines mit der Fettsucht gekoppelten Hyperinsulinismus. Außerdem konnten sie eine Unterempfindlichkeit gegenüber der Wirkung exogenen Insulins nachweisen, was ARENDT und PATTEE (5) bereits mit dem kombinierten Insulin-Glucosetoleranztest bei nichtdiabetischen Adipösen hatten nachweisen können, und was sich auch bei der durch Hypothalamusschädigung experimentell erzeugten Adipositas der Ratte ergeben hatte.

BROBECK, TEPPERMAN und LONG (25) konnten zeigen, daß teilpankreat-ektomierte Ratten, deren Restinselgewebe dem normalen Bedarf noch gewachsen war, nach experimenteller hypothalamischer Schädigung und dadurch ausgelöster Hyperphagie diabetische Symptome als Zeichen ihrer insulinären In-

suffizienz entwickelten. Daneben fand sich eine auffällige Resistenz gegenüber exogenem Insulin.

Der von WRENSHALL et al. (236) postulierte erhöhte Insulingehalt im Blut von Mäusen mit hereditärem Fettsucht-Hyperglykämiesyndrom als Äquivalent zu ihren Befunden einer gesteigerten Insulinproduktion konnten von CHRISTOPHE et al. (36) und neuerdings auch für den ähnlichen sog. Neuseeland-Stamm solcher Mäuse (206) mit der Methode der Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität am epididymalen Fettgewebe der Ratte nachgewiesen werden. Auch bei der durch Hypothalamusläsion bedingten Adipositas der Ratte fand sich bei immunologischer Bestimmung ein stark erhöhter Insulinspiegel im Plasma (85).

Inzwischen liegen Untersuchungen vor, nach denen auch bei der Adipositas des Menschen erhöhte Seruminsulinwerte vorkommen. So bestimmten DAWEKE et al. (51) mit der Methode der Glucose-1-¹⁴C-Oxydation zu CO₂ am epididymalen Fettgewebe der Ratte die insulinähnliche Aktivität (ILA = insulin like activity) im Serum bei zwei Gruppen extrem adipöser Patienten (91 und 64% Übergewicht) und bei Normalpersonen vergleichend vor und nach oraler Glucosebelastung. Von den beiden Gruppen der Adipösen umfaßte die erste ausschließlich Personen ohne familiäre Belastung mit Diabetes und ohne nachweisbare Störung der Kohlenhydrattoleranz, die zweite Patienten mit familiärer Diabetesbelastung und teilweiser pathologischer Glucosetoleranz. Jeder ILA-Wert wurde als Mittelwert aus sechs Einzelbestimmungen errechnet. Bei extremer Adipositas war die ILA im Nüchternserum im Mittel stark erhöht, was für die familiär nicht mit Diabetes belasteten Patienten statistisch gesichert war. Die Insulinreserve war bei der ersten Gruppe der Fettsüchtigen unverändert, bei der zweiten Gruppe deutlich vermindert. Die Blutzuckerwerte erreichten im Mittel der beiden Gruppen im Gegensatz zu normalen erst nach 60 Minuten den Maximalwert. In diesem Zusammenhang bedeutsam sind ferner die Untersuchungen von DAWEKE und Mitarb. (52) unter der Fragestellung, inwieweit die Fettsucht, die bei Normalpersonen zu einer Erhöhung der insulinähnlichen Aktivität führt, auch bei fettsüchtigen Altersdiabetikern die ILA beeinflusst. Bei zwei Gruppen klinisch gleichartiger Altersdiabetiker, von denen die erste normgewichtig, die letztere im Mittel 53% übergewichtig war, wurde vor und nach oraler Glucosebelastung die ILA im Serum bestimmt.

Bei normgewichtigen Altersdiabetikern war die Nüchtern-ILA gesichert erniedrigt, während sie bei den stark übergewichtigen Altersdiabetikern mit gleich schwerem Diabetes im Normbereich lag. Die Insulinreserve des normgewichtigen Altersdiabetikers fand sich bedeutend stärker vermindert als die des übergewichtigen. Der verzögerte Anstieg der ILA beim adipösen Altersdiabetiker

scheint hiernach nicht für den Altersdiabetes, sondern für die Kombination des Altersdiabetes mit der Adipositas charakteristisch zu sein. Die Autoren sehen die Erklärung für die häufig beobachteten erhöhten Serum-ILA bei Altersdiabetikern nicht in der diabetischen Stoffwechsellage dieser Patienten, sondern in der mit diesem Krankheitsbild häufig koinzidenten Fettsucht. KARAM et al. (107) konnten bei 9 von 10 nicht diabetischen Adipösen im Vergleich zu 8 normalgewichtigen Kontrollfällen einen signifikant höheren Plasmainsulinspiegel nachweisen, während der Blutzucker bei beiden Gruppen normale und nicht voneinander differierende Werte aufwies. Der sich daraus ableitende erhöhte Insulinbedarf des Fettleibigen zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels könnte durch die Mehrbelastung der endogenen Insulinreserven durch die reichlichen Fettlager erklärt werden. Als Folge dieser Mehrbeanspruchung, die in dem beobachteten Hyperinsulinismus zum Ausdruck kommt, kann eine Erschöpfung der Insulinreserven auftreten. Dies würde die Ausbildung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage bedeuten, während beim Adipösen ohne diabetische Symptome ein "prädiabetischer" Zustand vorläge.

Auch eine ursächliche Mitbeteiligung der Nebennierenrinde muß auf Grund der engen funktionellen Beziehungen zu den Langerhansschen Inseln und der ausgeprägten Fettsucht als Leitsymptom des Morbus Cushing in den Kreis der pathogenetischen Faktoren der "idiopathischen" Fettsucht miteinbezogen werden.

Über den Funktionszustand der NNR beim Fettleibigen geben die von verschiedenen Autoren bestimmten Metaboliten der NNR-Hormone im Plasma und Urin Aufschluß. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muß jedoch bedacht werden, daß die 17-Ketosteroiden als Metaboliten zahlreicher ketogener Steroidhormone nur schwerlich eine bindende Aussage über spezifische Verschiebungen im hormonellen Regulationsgeschehen zulassen.

Während LOHMEYER et al. (130) bei Adipösen keinerlei Abweichungen der 17-Ketosteroidausscheidung von der Norm im Urin feststellen konnten, ergaben Untersuchungen von SIMKIN (204) bei einer Gruppe von 80 Adipösen eine im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsgleichen normalgewichtigen Kollektiv eine statistisch signifikante höhere Ausscheidung sowohl der 17-Ketosteroiden als auch der 17-ketogenen Steroide. Dabei fand sich bezüglich der 17-Ketosteroidausscheidung in 16% und bezüglich der Ausscheidung der 17-ketogenen Steroide in 31% ein von der Norm differierender Wert. Außerdem ergaben sich bei einem Teil der Adipösen Hinweise für das Vorliegen eines Hypercortizismus in Form cushingoider Symptome (Zyklusstörungen, Hypertension, Hirsutismus, Stammfettsucht-"Büffeltyp").

ARENDT und PATTEE (5) fanden einen eindeutig pathologischen Ausfall des Insulin-Glucosetoleranztests bei nichtdiabetischen Adipösen, vergleichbar mit Werten bei Patienten mit gesichertem Hypercortizismus oder solchen unter ACTH- und Cortisonmedikation. Gleichzeitig vorgenommene Bestimmungen der Metaboliten der NNR-Hormone im Plasma und Urin ergaben im Plasma einen signifikant erniedrigten 17-Hydroxycorticosteroidwert bei den Adipösen im Vergleich zu den Normgewichtigen, während gegenläufig die Ausscheidung der entsprechenden Metaboliten im Urin bei den Adipösen signifikant erhöht war (191). Dieser scheinbar widersprüchliche Befund fand darin seine Erklärung, daß die zusätzlich bestimmten Halbwertszeiten von intravenös verabfolgtem Hydrocortison bei Adipösen und Normgewichtigen unterschiedliche Werte aufwiesen, indem beim Adipösen das parenteral verabreichte Hydrocortison eine signifikant raschere Elimination aus dem Plasma aufwies als beim normgewichtigen Vergleichskollektiv. Die Autoren sehen in diesen Befunden den Ausdruck eines erhöhten Umsatzes, einer gesteigerten Produktion und eines vermehrten Bedarfs von Corticosteroiden bei bestehender Adipositas.

Ähnlich zu deuten sind die Untersuchungsergebnisse von KARL und RAITH (108). Diese bestimmten durch chromatographische Fraktionierung nach Aufspaltung mit β -Glucuronidase die Ausscheidung von Cortisol, Tetrahydrocortisol (THF), Tetrahydrocortison (THE) und Allo-Tetrahydrocortisol im Urin Fettleibiger und Normalgewichtiger. Sie fanden eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Cortisol, Tetrahydrocortisol und besonders von Tetrahydrocortison im Urin Fettleibiger im Vergleich zu Normalgewichtigen. Ferner bestätigte die ebenfalls bestimmte und erhöht gefundene Cortisolsekretionsrate die Annahme, daß die erhöhte Ausscheidung der Metaboliten auf eine vermehrte Sekretion der Glucocorticoide durch die Nebennierenrinde zurückzuführen ist.

SCHTEINGART (203) gelang es, diesen bei Adipösen häufig festgestellten Hypercortizismus von der autonomen NNR-Funktionsstörung beim Cushing-Syndrom abzugrenzen, indem auch er eine gegenüber Normgewichtigen erhöhte Cortisolsekretionsrate fand, die jedoch deutlich unter den bei Cushing-Patienten ermittelten Werten lag. Außerdem ergab sich bei den Patienten mit Cushing-Syndrom eine extrem gesteigerte Ausscheidung freien Cortisols, während bei "idiopathischen" Adipösen und Normgewichtigen keine voneinander differierenden Werte gefunden wurden.

Somit erklärt sich die Steigerung der NNR-Funktion bei Adipositas als Antwort auf einen durch Übergewichtigkeit hervorgerufenen "chronischen Stress", ohne daß sich die NNR der Aufsicht des HVL entzieht und ohne Beeinträchtigung der Sekretionsrhythmik, was auch daraus hervorgeht, daß die NNR auf exogene

Reize beim Adipösen im Gegensatz zum Cushing-Patienten ein völlig normales Verhalten zeigt, indem Dexamethason eine Suppression und ACTH und Metopiron eine Stimulation hervorrufen (203). Es handelt sich hierbei also um eine quantitative, adaptive Funktionssteigerung des NNR-HVL-Systems, welche mit zunehmender Dauer und entsprechender hereditärer Disposition einen unheilvollen Einfluß auf das Inselsystem auszuüben vermag, durch Gewichtsreduktion jedoch, wie COHEN (39) zeigen konnte, reversibel ist.

Über das Verhalten der insulinantagonistischen somatotropen Hormone des HVL bei Adipositas finden sich im Schrifttum nur spärliche und wenig eindeutige Mitteilungen.

EHRLICH und RANDLE (58) fanden den Wachstumshormongehalt bei Adipösen unverändert, doch wurde neuerdings aus unterschiedlichen ILA-Werten bei gleichzeitiger Bestimmung der Glucoseoxydation und der Fettsynthese aus Glucose ein erhöhter Wachstumshormongehalt des Serums bei Adipösen abgeleitet (177).

VALLANCE-OWEN und LILLEY (221) fanden, daß das Plasma adipöser Diabetiker und "Prädiabetiker" eine hemmende Wirkung auf in vitro zugeführtes Insulin ausübt, welche bei Kontrollseren ausbleibt. Diese antagonistisch wirkende Substanz wurde zuvor von VALLANCE-OWEN (222, 223) als "Synalbumin" beschrieben. Es handelt sich dabei um eine komplexe Substanz, die aus einem Molekül Albumin und einem kleineren, mit der "B"-Kette des Insulinmoleküls identischen Anteil besteht (64).

ENSICK et al. (65) führten den Nachweis, daß das Insulinmolekül während seiner Leberpassage in zwei Ketten gespalten wird: in eine "A"-Kette und eine "B"-Kette, wobei die "B"-Kette, mit Albumin gekoppelt, den als Synalbumin bezeichneten Insulinantagonisten darstellt.

LOWY et al. (131) konnten zeigen, daß dieser Insulinantagonist die Insulinwirkung am Muskel hemmt, jedoch nicht am Fettgewebe, ohne eine überzeugende Erklärung für die unterschiedliche Wirksamkeit des Insulins geben zu können.

VALLANCE-OWEN (224) sieht daher in der Adipositas nicht die Ursache, sondern die Folge der diabetischen Stoffwechselstörung. Auf Grund der selektiven Hemmwirkung der Antagonisten des am Muskel angreifenden Insulins kommt es, zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden peripheren Glucoseutilisation, in der Muskulatur zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin und auf Grund der ungestörten Wirksamkeit am Fettgewebe und der lipogenen Tendenz der

Kohlenhydratverwertung des Insulins zu vermehrtem Fettansatz.

In Übereinstimmung mit den Befunden von Vallance-Owen und Lowy et al. konnten SAMAAAN et al. (190) ein "typisches" und ein "atypisches" Insulin nachweisen, wobei das "typische" Insulin in seiner Wirksamkeit und seinem Chemismus mit dem kristallinen Insulin vollkommen übereinstimmt, während das "atypische" Insulin erst nach der Leberpassage auftritt und nur am Fettgewebe wirksam wird bei gleichzeitiger Hemmung der Insulinwirkung am Muskel. Es finden sich auch Parallelen zu den von ANTONIADES et al. (4) beschriebenen Formen des "freien" und des als Protein-Insulinkomplex "gebundenen" Insulins, wobei letztere die inaktive Form darstellt.

Die Mehrzahl der Autoren mißt der Adipositas eine primäre Bedeutung bei in bezug auf die oben geschilderten endokrinen Dysregulationen, während nur wenige in den abnormen endokrinen Steuerungen eine Folgeerscheinung der Adipositas erblicken (224).

Die trotz unveränderter Glucosespiegel erhöhte insulinähnliche Aktivität im Blut des Adipösen mit ungestörter Insulinreserve zeigt, daß zur Aufrechterhaltung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels größere Insulinmengen erforderlich sind. Möglicherweise liegt eine Unterempfindlichkeit für endogenes Insulin vor. Man könnte eine Störung der Glucoseutilisation annehmen, die durch Erhöhung des Insulinspiegels ausgeglichen wird, solange die Funktionsfähigkeit des B-Zellsystems trotz Überbeanspruchung ungestört ist. Eine zunehmende Funktionseinschränkung des Pankreas führte nach dieser Vorstellung im Verlaufe der Adipositas trotz erhöhter Insulinspiegel zur Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz und schließlich zum manifesten Diabetes mellitus.

Möglicherweise wird dieser Vorgang durch eine hereditäre Diabetesanlage beschleunigt, so daß in diesen Fällen das B-Zellsystem rascher versagt als bei nicht mit Diabetes belasteten Fettsüchtigen. Nach dieser Vorstellung wäre der Übergang von der Adipositas mit herabgesetzter Glucosetoleranz zum Altersdiabetes mit Adipositas fließend.

Die Ursache der möglicherweise vorhandenen Insulinunterempfindlichkeit, für die auch die oben erwähnte verminderte Ansprechbarkeit des Adipösen gegen exogenes Insulin spricht (5, 25), ist noch ungeklärt. Für die Existenz eines veränderten, weniger wirksamen Insulins gibt es bisher keinerlei Anhalt. Man könnte dagegen eine Hemmung der Insulinwirkung durch den humoralen Synalbuminantagonisten annehmen, der nur am Muskelgewebe, nicht dagegen am Fettgewebe wirksam ist (131, 221). Dagegen spricht, daß bei der Fettsucht auch das immunologisch bestimmte, dem sog. "freien", am Muskel

wirksamen Insulin wahrscheinlich identische Anteil der ILA erhöht ist. Dadurch wird auch die Möglichkeit einer Bindung des Insulins in Form biologisch nicht aktiver Komplexe mit basischem Protein ausgeschlossen (4).

Ferner muß diskutiert werden, ob eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel vorliegt, ähnlich den von CHRISTOPHE et al. (36) beschriebenen Veränderungen beim hereditären Fettsucht-Hyperglykämiesyndrom der Maus. Diese Autoren konnten am isolierten Fettgewebe eine Depression des Glucosestoffwechsels und eine gesteigerte Lipogenese aus C_2 -Intermediärprodukten nachweisen, die bei der experimentell mit Goldthioglucose durch Hypothalamusschädigung erzeugten Fettsucht von Mäusen nicht bestand.

Eine Insulinunterempfindlichkeit könnte auch durch das sog. Fettsäuresyndrom von HALES und RANDLE (86) erklärt werden. Danach führt eine primäre Fettstoffwechselstörung zu vermehrter Freisetzung ungebundener Fettsäuren, die bei der Adipositas des Menschen und der tierexperimentellen Fettsucht auch tatsächlich nachweisbar war (85) und zu einer Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit des Muskels und des Fettgewebes, wodurch es konsekutiv zu Hyperglykämie und vermehrter Insulinsekretion kommt.

2. Fettleibigkeit und Arteriosklerose

Es muß zunächst betont werden, daß jene Krankheiten, die ohne Zweifel besonders zu Arteriosklerose und Koronarsklerose disponieren, wie Gicht und Diabetes mellitus, nicht selten auch mit Fettsucht verbunden sind. Auch für manche Formen der chronischen arteriellen Hypertonie ist häufig eine begleitende Fettsucht anzunehmen. Im Einzelfalle ist dann die Entscheidung, welches Grundleiden die Arteriosklerose richtungsgebend beeinflusste, oft schwierig (199).

SCHETTLER (196) kommt infolge eines eingehenden Literaturstudiums zu dem Schluß, daß zwar niemand auf Grund einer konstitutionellen Disposition mit zunehmendem Alter von der Arteriosklerose verschont bleibt, man aber trotzdem bei bestimmten Konstitutionstypen eine gehäufte Arterioskleroseentwicklung beobachten kann. So scheint vor allem bei der Koronarsklerose eine eindeutige Bevorzugung pyknischer und athletisch-pyknischer Typen gegeben zu sein. CATSCH (34) zeigte mit Hilfe von korrelationsstatistischen Methoden konstitutionsbedingte Unterschiede in der Arteriosklerosehäufigkeit. Das Verhältnis von pyknischen und leptosomen arteriosklerosekranken Männern betrug 46,6 zu 32,3%, während bei den Frauen der Vergleich mit 67,8 zu 22,6% noch eindrucksvoller ausfiel. Zu vergleichbaren Werten kamen BÖHLE und

Mitarb. (20) anhand einer konstitutionstypologischen Aufschlüsselung von 321 männlichen und 61 weiblichen Koronarsklerotikern. Bei dem männlichen Anteil wurde der pyknische Habitus mit 66%, bei dem weiblichen sogar mit 83% als vorherrschend gefunden.

Aus umfangreichen Erhebungen großer amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften geht eindeutig hervor, daß eine enge Beziehung zwischen Fettleibigkeit und Sterblichkeit besteht. Stellvertretend für eine Vielzahl ähnlicher Veröffentlichungen seien hier die Untersuchungen von DUBLIN und MARKS (57) angeführt, die sich über 25 Jahre erstreckten und ein Kollektiv von 26 000 Männern und annähernd ebensovielen Frauen umfaßten. Die Sterblichkeit lag bei den fettsüchtigen Männern um 150% und bei den fettsüchtigen Frauen um 174% über den Durchschnittswerten der Normalbevölkerung. Verantwortlich für die erhöhte Sterblichkeit bei Fettsüchtigen sind die mit der Adipositas korrelierten Krankheitsbilder. Bezüglich der Koinzidenz von Arteriosklerose und Fettsucht finden sich im Schrifttum teils erheblich voneinander abweichende Meinungen. Während zahlreiche über einen langen Zeitraum und an einem umfangreichen Krankengut durchgeführte amerikanische Untersuchungen, wie der Framingham- und Albany-Studie, diesen Zusammenhang eindeutig bejahen und auch die Mehrzahl der Kliniker sich ähnlich äußert, werden vor allem seitens der Pathomorphologen und Physiologen diese Beziehungen recht unterschiedlich beurteilt. SCHETTLER (197) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß eine Vielzahl klinisch erfaßbarer koronarer Durchblutungsstörungen und Koronarinfarkte eine entsprechend korrespondierende Zunahme auch der morphologisch faßbaren Äquivalente vermissen läßt.

Nach einer Lebensversicherungstatistik von GUBNER (83) zeigte sich bei Menschen mit einem Übergewicht zwischen 30 und 39% gegenüber denen mit einem Untergewicht zwischen 10 und 29% eine mehr als dreifache Zunahme kardiovaskulärer Todesursachen, wobei Dreiviertel aller Kreislauftodesfälle nach vorausgegangenen pektanginösen Beschwerden und koronaren Durchblutungsstörungen gefunden wurden.

WILENS (234) konnte an 1250 Obduktionen nachweisen, daß die Arteriosklerose der Aorta bei Fettsüchtigen wesentlich stärker ausgeprägt war als bei Normalgewichtigen und daß nach mit starker Gewichtsabnahme einhergehenden Krankheiten die Arteriosklerose der Aorta äußerst selten war. FRENCH und DOCK (69) berichten von 80 jungen Soldaten im Alter von 26 bis 30 Jahren mit tödlicher Koronarsklerose. 73 von ihnen waren erheblich übergewichtig.

PEZOLD (166) fand unter Auswertung eines großen autoptischen Materials in

Berlin eine deutliche Zunahme der Koronarsklerose und Myokardinfarkte als Ausdruck allgemeiner Arteriosklerose in den Jahren des Wohlstandes (1955 bis 1957) gegenüber den mageren Nachkriegsjahren. Die Beziehung zwischen Arteriosklerose und Ernährung wurde von JAHNKE und BREITBACH (98) unter Zugrundelegung eines umfangreichen statistischen Materials über das Auftreten von Kreislaufkrankheiten sowie über Ernährungsbedingungen in den Jahren 1938 bis 1957 untersucht. Er konstatierte eine besonders enge Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil des Fettes an der Gesamtkalorienzahl und der Infarkt-mortalität. Im Einvernehmen mit diesen Ergebnissen befinden sich Untersuchungen von YUDKIN (238), der unter Verwendung von Wirtschaftsstatistiken zahlreicher europäischer und außereuropäischer Länder die Mortalität an Koronarerkrankungen zum Kalorien-, Fett-, Kohlenhydratverbrauch und dem Anteil der Fettkalorien an der gesamten Nahrung in Beziehung setzte. Er konnte zeigen, daß die Mortalität mit vermehrtem Fett- und Zuckerverbrauch in den einzelnen Ländern zunimmt.

KEYS (112) weist auf den Zusammenhang zwischen in der Nahrung zugeführtem tierischem Fett, dem Serumcholesterinspiegel und dem gehäuften Auftreten von Koronarerkrankungen hin.

GOFMAN et al. (77) fanden, daß zwischen den von ihnen im Serum Fettreicher gehäuft gefundenen Lipoproteidmolekülen und der Arteriosklerose eine auffällige Korrelation besteht.

Diese Aussagen konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden.

So fanden FABER und LUND (66) keinerlei Unterschiede der Arteriosklerose zwischen normalgewichtigen und fettleibigen Männern und Frauen selbst bei histochemischer Analyse der Aortenwandung.

Auch durch epidemiologische Untersuchungen in Spanien und verschiedenen südamerikanischen und südafrikanischen Gebieten konnten keine Unterschiede im Ausmaß der Aortenarteriosklerose in den verschiedenen Gruppen gefunden werden, obwohl Ernährungszustand und Ernährungsweise sowie die gesamte Lebensführung der Untersuchten sehr unterschiedlich waren (110).

In Vergleichen zwischen Koronarsklerotikern mit klinisch gesunden Menschen konnten von KEYS (111) keine Unterschiede des durchschnittlichen Körpergewichts ermittelt werden. Untersuchungen der Kliniker GARN, GERTLER und WHITE (75) ließen ebenfalls einen gesicherten Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Schäden und Übergewichtigkeit vermissen. BLOCK und Mitarb. (18) kommen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Prognose von

Koronarinfarkten durch Fettsucht nicht beeinträchtigt wird, vorausgesetzt, daß Hypertonie, Diabetes mellitus und Gicht ausgeschlossen sind. Damit finden sich diese Autoren in Übereinstimmung mit der von der Atheroskleroseforschungsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Technical Report No. 117, 1957) vertretenen Auffassung, nach der "keine überzeugenden Ergebnisse vorliegen, daß relative Übergewichtigkeit (Anteil des Fettgewebes an der gesamten Körpermasse) von sich aus ein nennenswerter Faktor der Atherogenese oder der Entstehung ischämischer Herzkrankheiten beim Menschen ist".

SCHETTLER (198) hält dessenungeachtet, besonders in bezug auf die sorgfältigen und umfassenden Untersuchungen amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften (57), die ja eindeutig für eine besondere Belastung der Fettleibigen durch Kreislaufkrankheiten sprechen, einen Zusammenhang zwischen der Übergewichtigkeit und kardiovaskulären Schäden für gegeben.

Über den tatsächlichen kausalen Zusammenhang läßt sich schwerlich Definitives aussagen. Einerseits wäre es denkbar, daß die Fettsucht nur einen Index übermäßiger Nahrungsaufnahme darstellt und mit der Nahrung bestimmte Bestandteile (Triglyceride, Cholesterin) vermehrt aufgenommen werden, die zur Arteriosklerose führen, andererseits ist es auch nicht unwahrscheinlich, daß die Beziehung der Fettleibigkeit zur Arteriosklerose möglicherweise über Vermittlung anderer, ebenfalls durch die Fettleibigkeit geförderter Erkrankungen, wie Hypertonie und diabetische Stoffwechselstörung, zustande kommt (199).

3. Leberverfettung bei Diabetes mellitus

Für die Entstehung der Leberverfettung kommen formal-genetisch mehrere Möglichkeiten in Betracht (88, 170).

a) Vermehrtes Fettangebot

Hierunter fallen beispielsweise die vermehrte alimentäre Fettaufnahme im Rahmen einer allgemeinen Adipositas und die Mobilisierung endogener Fettdepots durch ACTH oder Steroidhormone beim Cushingssyndrom oder therapeutisch bedingtem Hypercortizismus (sog. "Cortisonfettleber").

b) Gesteigerte Fettsynthese der Leber

c) Fettverwertungsstörung

Hier muß einmal der Mangel an lipotropen Substanzen Erwähnung finden (Cholin, Methionin) mit der damit verbundenen Unfähigkeit der Leber, anfallen-

des Fett ans Blut abzugeben, da diese Substanzen bei der Synthese des Lecithins, welchem eine überragende Bedeutung für den Fetttransport aus der Leber zukommen soll, eine Schlüsselfunktion besitzen. Eine weitere Fettverwertungsstörung beruht auf dem Unvermögen der Leber, das auf dem Blutwege angebotene Fett abzubauen, wie das Beispiel der hypoxämischen Verfettung bei unzureichender Sauerstoffversorgung auf Grund schwerer Anämien und Kreislaufstörungen zeigt.

Auch ein Mangel an geeigneten Wasserstoffrezeptoren in Form der Di- und Tripyridinnukleotide kann zu einer Fettverwertungsstörung führen im Sinne einer Blockierung des Fettsäureabbaus. Ein solcher Mangel liegt bei der diabetischen Stoffwechselentgleisung vor (88).

Beim Diabetes mellitus kommt es, bedingt durch die Glucoseverwertungsstörung, auf Grund einer forcierten Lipolyse zu einer gesteigerten Mobilisation aus den peripheren Fettdepots und damit zu einem vermehrten Angebot freier Fettsäuren an die Leber. Zum anderen führt der einseitige Fettsäureabbau in der Leber bald zu einer Erschöpfung der Reserven an oxydierten Dipyridinnukleotiden (DPN^+). Dies erklärt sich daraus, daß bei gestörter Glucoseverwertung der Hauptenergiebedarf über den energetisch unökonomischen Fettsäureabbau gedeckt wird. Um auf dem Wege der Lipolyse eine dem Glucoseabbau adäquate Energiemenge bereitzustellen, muß der Fettsäureumsatz enorm gesteigert werden. Daraus resultiert neben einem vermehrten Anfall von Acetyl-CoA eine im Vergleich zur aeroben Glycolyse wesentlich erhöhte Menge reduzierter Dipyridinnukleotide (DPNH). Schließlich kommt es durch Überlastung der Atmungskette zu einer Erschöpfung der Reserven an oxydierten Pyridinnukleotiden und damit zu einer für den Fettsäureabbau ungünstigen Konstellation des Redoxstatus der Zelle in Form einer Verschiebung zur Seite der reduzierten Pyridinnukleotide.

Den limitierenden Faktor für den Fettsäureabbau haben wir somit in dem Mangel an geeigneten Wasserstoffrezeptoren zu suchen, welcher zwangsläufig durch Hemmung des Abbaus zu einer Fetthanreicherung in der Zelle führt. Die primäre Ursache für die diabetische Fettleber läßt sich somit aus der fehlenden bzw. gestörten Glucoseverwertung durch den Organismus ableiten.

Zwischen Diabetes mellitus und Leber findet sich eine Vielfalt wechselseitiger Beziehungen. Einmal kann die diabetische Stoffwechselstörung die Funktion und Struktur der Leber beeinflussen, wie die diabetesbedingte Fettabbaustörung zeigte, zum anderen kann eine primäre Leberschädigung über eine Beeinflussung des Kohlenhydrathaushaltes die Entstehung eines Diabetes mellitus

fördern oder einen bereits bestehenden verschlechtern (46, 47).

Mit Hilfe von Funktionstesten, wobei der Bromthaleinbelastung zur Aufdeckung auch einer ansonsten "stummen" Steatosis hepatis besondere Bedeutung zukommt, konnten bei Diabetikern in einem hohen Prozentsatz pathologische Ausfälle nachgewiesen werden (80, 124, 142, 169). Als Ausdruck einer gestörten Leberzellfunktion bei Diabetes ergeben die leberbiptischen Befunde häufig Leberparenchymverfettungen unterschiedlicher Ausprägung (123, 145, 241, 242). Art und Ausmaß der morphologisch diagnostizierbaren Leberveränderungen lassen sich vielfach einem bestimmten diabetischen Manifestationstyp zuordnen. So findet sich beim maturity-onset Typ des Altersdiabetikers, häufig bereits beim Vorliegen einer latent-diabetischen Stoffwechselsituation, das Bild einer ausgeprägten Leberverfettung, während beim juvenilen Insulinmangeldiabetes eine Lebersteatose meist vermißt wird (8, 46, 47, 48, 104).

In diesem Zusammenhang ist es angezeigt, auch die Frage der Koinzidenz von Lebercirrhose und Diabetes mellitus zu erörtern.

ROBBERS und RÜMELIN (186, 188) folgern aus einer Zusammenstellung der meisten bisher veröffentlichten klinischen und Sektionsstatistiken, daß ein endgültiges Urteil, inwieweit ein Übergang der diabetischen Fettleber in eine Zirrhose möglich und üblich ist, nicht abgegeben werden kann, da bei den meisten Statistiken eine Gegenüberstellung der Zirrhosehäufigkeit bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden unterlassen wurde. Neuere Arbeiten sprechen jedoch für einen Zusammenhang dieser beiden Krankheitsbilder. So fand BELL (16) in seinem Autopsiematerial bei dem männlichen Anteil der Leberzirrhotiker im Vergleich zu einem unausgewählten Normalkollektiv fünfmal häufiger das gleichzeitige Vorkommen eines Diabetes mellitus, während bei dem weiblichen Anteil die Leberzirrhose nicht gesichert häufiger mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet war. POCHE und SCHUMACHER (168) sahen bei 217 zur Sektion gelangten Diabetikern in 21,6% der Fälle Leberzirrhosen gegenüber 6,9% bei Nichtdiabetikern. Auch CREUTZFELDT (46, 47) fand bei seinen klinisch-bioptischen Untersuchungen innerhalb 5 Jahren bei Diabetikern dreimal so häufig Zirrhosen wie bei Stoffwechselgesunden. Die überzufällig häufige Kombination von Leberzirrhose und Diabetes mellitus wird durch zahlreiche weitere Sektionsstatistiken bestätigt, wobei sich übereinstimmend bei Lebercirrhotikern annähernd dreimal häufiger als bei vergleichbaren Lebergesunden ein Diabetes mellitus ergab (16, 43, 49, 168, 178).

CREUTZFELDT, WILLE und KAUP (49) fanden bei Leberzirrhotikern ohne klinisch manifesten Diabetes eine signifikante Einschränkung der intravenösen

Glucosetoleranz und signifikante Abnahme der Insulinempfindlichkeit. BEARN et al. (12) und ZIMMERMANN et al. (241, 242) konnten eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Leberzellverfettung und der Abnahme der Insulinempfindlichkeit nachweisen. Für die diabetogenen Erscheinungen im Gefolge einer Leberzirrhose werden unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten angegeben.

LANG, GOLDSTEIN und LEVINE (118) postulieren einen in der Leber gebildeten Faktor, der die periphere Insulinwirkung verstärkt und bei Leberzirrhose möglicherweise vermindert ist. Von CREUTZFELDT und Mitarb. (49) wird die Möglichkeit einer gestörten Insulinbindung im Plasma diskutiert als Folge der durch die Leberschädigung hervorgerufenen Dysproteinämie, ferner wird darauf hingewiesen, daß ursächlich eine gleichzeitige Schädigung der Bauchspeicheldrüse sowie der Leber bestehen kann, deren klassisches Beispiel der Bronzediabetes bei Hämochromatose mit gleichzeitiger Pigmentzirrhose der Leber und des Pankreas darstellt. MADISON et al. (133) vermuten einen direkten Effekt des Insulins auf die Glucoseabgabe der Leber. Bei der Lebercirrhose wäre demnach ein wesentliches Erfolgsorgan der Insulinwirkung insuffizient. SOSKIN (207) denkt an eine hepatogene Störung des homöostatischen Mechanismus der Blutzuckerregulation.

Während hiernach die Leberschädigung die Voraussetzung für die diabetische Stoffwechselentgleisung darstellt, sieht KALK (105) in der Fettleber den Ausdruck einer primären Kohlenhydratstoffwechselstörung als Folge des eingangs beschriebenen Mechanismus, wonach die Leberzirrhose auf dem Boden einer diabetesbedingten Fettleber entsteht. Diese Anschauung wird erhärtet durch die Beobachtung eines für die diabetische Steatose charakteristischen histologischen Befundes, auf den erstmals von MIROUZE (145) und CAZAL (35) hingewiesen wurde, wonach es zu einer bevorzugten Fettablagerung in der Läppchenperipherie, zu eigentümlicher Veränderung der Leberzellkerne in Form einer vakuoligen und diffusen Aufhellung (Lochkerne) und zu einer auffallenden Ungleichheit der Leberzellgröße kommt. COSSEL (44) vermutet auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen in den Lochkernen der Leberepithelzelle den Ausdruck einer besonders starken funktionellen Belastung, möglicherweise ein Substratkriterium für die Kohlenhydratstoffwechselstörung.

KALK (105) fand in seinem durch Leberpunktion untersuchten diabetischen Krankengut, das vorwiegend Diabetiker jenseits des 40. Lebensjahres umfaßte, in 48% eine Fettleber und bei einem weiteren Diabetikerkollektiv in 32% der Fälle eine Fettzirrhose, wobei die Diabetesmanifestation bei der überwiegenden Mehrheit der Fettzirrhoseentwicklung um Jahre vauseilte.

Ein Erklärungsversuch der abweichenden Ergebnisse von Kalk und Creutzfeldt bezüglich der zeitlichen Aufeinanderfolge von diabetogener Stoffwechsellage und Leberzirrhose ist möglicherweise über das unterschiedliche Untersuchungsmaterial dieser beiden Autoren gegeben, indem der letztere nicht von Fettzirrhosen ausging, sondern posthepatitische Zirrhosen für seine Untersuchungen heranzog. Creutzfeldt wies also eine primär hepatogene und weniger diabetisch bedingte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels nach, was auch aus dem normalen Ausfall des Tolbutamidtests bei seinen Leberkranken hervorgeht, der hepatisch nicht beeinflussbar ist und eine Trennung der rein insulinären von der "hepatischen" Form der Glucosetoleranzstörung ermöglicht (49).

Man ist somit berechtigt, die Steatose als Ausdruck einer diabetischen Stoffwechselsituation aufzufassen, deren Beginn in einer prädiabetischen Phase zurückdatiert, in der die zur Verfettung führende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bereits vorhanden, aber noch so kompensiert ist, daß es noch nicht zur typischen Diabetessymptomatik kommt. Mit der Fortentwicklung latenter diabetischer Störungen in Richtung des manifesten Diabetes mellitus nimmt auch das Ausmaß der Steatose zu, um über eine Mitbeteiligung mesenchymaler Reaktionen schließlich in die Fettzirrhose überzugehen. Dann pflüpft sich auf die bereits vorbestehende diabetische Störung als zusätzlich diabetogen wirksames Moment eine hepatogene Kohlenhydratstörung auf.

4. Leberparenchymverfettung bei Adipositas

Auf Grund der oben geschilderten Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Lebererkrankungen und der bereits an anderer Stelle dieser Arbeit abgehandelten engen Korrelation zwischen Fettleibigkeit und Diabetes mellitus mit ihrer pathogenetischen Wechselwirkung gilt auch ein Zusammenhang zwischen funktionellen und strukturellen Leberveränderungen und der Fettleibigkeit als wahrscheinlich. Dies konnte durch zahlreiche klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen bestätigt werden.

Für eine auf Verfettung des Parenchyms zurückzuführende morphologische Veränderung der Leber bei Adipösen spricht die von RIES (184) ermittelte Lebergewichtszunahme bei 103 excessiv adipösen Leichen. Damit in Übereinstimmung finden sich Beobachtungen von ZELMAN (239), der bei 19 Adipösen mit einem durchschnittlichen Übergewicht von 65% über dem idealen Standardgewicht mit Hilfe der Nadelbiopsie die Leber histologisch untersuchte. In 11 Fällen (58%) zeigte sich eine degenerative Parenchymveränderung "mittleren" Grades, in 10 Fällen eine massive Parenchymverfettung und bei 9 Fällen gleich-

zeitig eine Gallenpigmentsretention und Vermehrung des periportalcn Binde-
gewebes. Die beschriebenen Veränderungen traten zum Teil kombiniert, zum
Teil isoliert auf. Insgesamt boten bis auf eine Ausnahme sämtliche untersuch-
ten Adipösen (95%) zumindest leichtgradige pathologische Veränderungen
des histologischen Bildes. ZELMAN (239) wies im Zusammenhang mit diesen
Untersuchungen darauf hin, daß eine Beziehung zu dem Ausmaß der histologi-
schen Leberveränderungen weniger über den Grad der Fettleibigkeit als über
die Dauer ihres Bestehens zu ermitteln war. DIBLE (53) fand nach experimen-
teller Leberverfettung durch Proteinmangeldiät bei Hunden eine mengenmäßige
Proportionalität zwischen dem chemisch extrahierten Leberfett und dem übrigen
Korperfett.

Die bei Adipösen häufig verringert gefundene Kohlenhydrattoleranz (62, 63)
führten NEWBURGH und CONN (154) auf eine Störung der Leberfunktion zu-
rück, als deren morphologisches Äquivalent sie eine Parenchymverfettung
vermuteten. Sie sahen in der gestörten Glucosetoleranz den Ausdruck einer
reduzierten glycogenetischen und glycogenolytischen Leistung der verfetteten
Leberepithelzellen, worauf auch SOSKIN et al. (208) und CONN et al. (41)
bei ausgeprägter Leberparenchymschädigung hingewiesen haben.

Neben den histo-pathologischen Untersuchungen bei Adipösen wurde von zahl-
reichen Autoren auch der klinische Nachweis weitgehend von der Leberfunktion
abhängiger humoraler Veränderungen geführt. Doch es muß ausdrücklich vor
einer Überbewertung des Aussagevermögens dieser zum überwiegenden Teil
recht unspezifischen Nachweismethoden gewarnt werden, deren Ausfall kei-
nen eindeutigen Rückschluß auf die tatsächlichen pathologischen Veränderun-
gen, besonders bei der Fettleber, zuläßt.

Der Wert der Zuckerbelastungen als Probe der Leberfunktion ist mit Recht um-
stritten, da der Verlauf der Blutzuckerkurven nach oraler oder auch parentera-
ler Glucosebelastung nur zu einem geringen Teil von der Leberfunktion mitab-
hängig ist und es insbesondere bei den einfachen oralen Belastungen äußerst
schwierig ist, insulinäre, hepatogene und intestinal-resorptive Momente von-
einander abzugrenzen.

ZELMAN (239) ermittelte bei seinen 19 leberbiopsisch untersuchten Adipösen
in 9 Fällen (47%) einen Anstieg der Blutzuckerwerte auf 182-300 mg% nach
oraler Glucosebelastung. Eine Beziehung zu den histologischen Veränderungen
und anderen Leberfunktionsproben bestand nicht. Auffällig war lediglich, daß
die Fälle mit diabetischem Kurvenverlauf im Vergleich zu denen mit norma-
lem Kurvenverlauf im Durchschnitt älter waren und auch die Fettleibigkeit
länger bestand.

Untersuchungen mit dem im Gegensatz zur oralen Glucosebelastung weit spezifischeren i.v.-Tolbutamidtest ergaben bei 38 unbehandelten, ausgeprägt adipösen Frauen in 30 Fällen (79%) einen im Vergleich zu Normalgewichtigen als deutlich pathologisch zu wertenden zu geringen Blutzuckerabfall vom Nüchternwert. Inwieweit dies auf eine zusätzliche Leberschädigung zurückzuführen ist, muß allerdings dahingestellt bleiben (32).

Die möglicherweise leberspezifischere Galaktoseprobe fiel bei 50 von RIES (184) untersuchten Adipösen in allen Fällen normal aus.

Während das Serumgesamtweiß und die Zusammensetzung seiner elektrophoretisch bestimmbar Fraktionen kein die Fettleber kennzeichnendes diagnostisch verwertbares Kriterium darstellen, bezieht RIES (184) den von ihm gefundenen, beträchtlich unter den Normwerten liegenden Fibrinogenspiegel bei Adipositas auf eine Störung der Leberfunktion, da die Leber als Hauptbildungsort des Fibrinogens angesehen werden muß.

Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung einer Leberfunktionsstörung basiert auf der Fähigkeit der Leber, bestimmte Farbstoffe auszuschcheiden. Bei einer Schädigung des Parenchyms muß es zur Einschränkung der Farbstoffelimination und damit zur Farbstoffretention im Blut kommen. Wie bereits erwähnt, läßt die Bromthalein-Probe bei Bestehen einer Fettleber noch am ehesten einen pathologischen Ausfall erwarten. Als pathologisch gilt hierbei eine Farbstoffretention im Blut, die nach 45 Minuten 5% überschreitet.

Während ZELMAN (239) bei seinen untersuchten Adipösen in allen Fällen eine pathologische Retention fand, die er mit durchschnittlich 14,7% ermittelte, zeigte sich bei den 50 von RIES (184) untersuchten Fettsüchtigen nur in 30 Fällen (60%) eine pathologische Farbstoffretention. Auffällig war hierbei eine gewisse Relation zwischen dem Grad der Fettleibigkeit und dem Ausmaß der Farbstoffretention.

Die bei Leberparenchymzerfall erhöhten Serumtransaminasen zeigten sich bei 63 Adipösen in keinem der Fälle pathologisch erhöht (117). Ebenfalls blieben 18 Fälle mit bioptisch gesicherter Fettleber enzympathologisch stumm (125). Der Nachweis einer erhöhten Serumtransaminaseaktivität hat zur Voraussetzung, daß in der Zeiteinheit ein Mindestausmaß an Zellzerstörung gewährleistet ist. Das unauffällige Verhalten der Serumtransaminasen erklärt sich damit, daß der zeitliche Ablauf der Zellzerstörung hier sehr protrahiert verläuft und sich folglich eine Steigerung der Serumtransaminaseaktivität dem Nachweis entzieht, völlig im Gegensatz zum quantitativen Zellzerfall bei Hepatitis, der in der Zeiteinheit unvergleichlich größer ist und somit zu einer erheblichen Freisetzung von Transaminasen führen muß.

Neben einer übermäßigen Belastung der Leber durch den beim Adipösen bekanntlich übernormal erhöhten Stoffwechsel muß eine quantitativ und qualitativ unzulänglich zusammengesetzte Nahrung des Adipösen für die Genese der Fettleber angeschuldigt werden, wobei sich vor allem ein Zuviel an Fett und Kohlenhydraten bei verminderter Proteinzufuhr verhängnisvoll auswirkt. Diese sowohl quantitativ als auch hinsichtlich ihres meist hohen Kohlenhydratanteils qualitativ ungünstige Ernährungsform fördert neben der Adipositas auch die Ausbildung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage. Beide Faktoren können jedoch als wesentliche Ursache der Fettleber gelten.

5. Leberparenchymverfettung und Arteriosklerose

Die häufige Kombination des Diabetes mellitus mit der Arteriosklerose einerseits und der Leberparenchymverfettung andererseits drängt sich als Hinweis auf, in der Leberfunktionsstörung ein weiteres Bindeglied zwischen Arteriosklerosemanifestation und diabetischer Stoffwechselsituation zu erblicken. Während auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen eine bedeutende Rolle der Leber in der Entwicklung der Arteriosklerose vermutet wird (19, 81, 149, 235), liefern zahlreiche statistische Untersuchungen Unterlagen für ein gewisses Ausschlußverhältnis von schweren Leberveränderungen und Arteriosklerose.

So fand BELL (16) unter 933 zur Obduktion gelangten Leberzirrhotikern nur in 15 Fällen entsprechend 1,6% ein arteriosklerotisches Geschehen als Haupttodesursache. In einem anderen, 507 Leberzirrhotiker umfassenden Kollektiv wird die Todesursache nur in 13 Fällen auf eine Gefäßschädigung zurückgeführt, von denen allein 8 einen Diabetes mellitus aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden durch ähnliche Untersuchungen weitgehend bestätigt (79, 87).

Nach ZSCHOCH und MOHNIKE (244) beruht die negative Syntropie von diabetischen Gefäßveränderungen und Leberzirrhose darauf, daß eine grobe funktionelle und morphologische Schädigung des Leberepithels in der Lage ist, über eine Drosselung des Nachschubes zuckerhaltiger Eiweißverbindungen aus der Leber an diejenigen Orte, an denen sie bei diabetischer Angiopathie vermehrt nachweisbar sind, einen gewissen Schutz gegen diese Blutgefäßdegenerationen darzustellen.

BELL (16) hingegen schreibt das seltene Zusammentreffen von Leberzirrhose und schweren Angiopathien mehr dem Umstande zu, daß die Leberzirrhotiker häufig vorzeitig ihren schweren Krankheiten erliegen und somit "ihre Arteriosklerose, die bevorzugt im höheren Alter auftritt, nicht mehr erleben".

Demgegenüber berichten BÖCK, GREIF und MORO (19) über Untersuchungen der Leberfunktion bei 46 Diabetikern mit Retinopathie und Proteinurie, wobei überzufällig häufig Bluteiweißveränderungen im Sinne einer diffusen Leberschädigung sowie Zeichen von portaler Stauung gefunden wurden. Die Autoren vermuten auf Grund der erhobenen Befunde, daß bei Diabetikern mit Retinopathia diabetica und diabetischer Proteinurie oftmals eine Leberschädigung vorhanden ist, welche den diabetischen Augen- und Nierenveränderungen pathogenetisch an die Seite gestellt werden kann und daher als "Hepatopathia diabetica" bezeichnet werden müßte.

GROMOTKA (81) fand bei 82 leberbiopsisch untersuchten Kranken mit generalisierten arteriosklerotischen Gefäßprozessen, jedoch ohne manifesten Diabetes, in sämtlichen Fällen eine Leberepithelverfettung. Der Grad der Parenchymverfettung wurde bei 46 Patienten beurteilt, davon in 33% mit stark, in 39% mit mäßig und in 28% mit geringgradig ausgeprägt bezeichnet.

GROMOTKA (81) weist im Rahmen dieser Untersuchungen auf eine weitere interessante Parallele hin. Mit dem Eintritt in die Menopause kommt es bei den Frauen, wie bereits eingehend erörtert, nicht nur zu einer bedeutenden Zunahme der Koronarsklerosehäufigkeit, die um das 39. Lebensjahr in Relation zu dem männlichen Anteil etwa 1 : 19, nach dem 50. Lebensjahr bereits 1 : 5 beträgt, sondern auch zu einer auffallend häufigeren Entstehung einer Leberzirrhose (138). Die geringe statistische Koinzidenz zwischen dem Vorkommen von Arteriosklerose und Leberzirrhose kann im Zusammenhang dieser Betrachtungen über mögliche pathogenetische Beziehungen zwischen Hepatose und arteriosklerotischen Gefäßschäden kaum als Gegenbeweis angeführt werden, wenn man die antiarteriosklerotische Wirksamkeit der Östrogene, kenntlich an einem Abfall des Cholesterin-Phospho-Lipoidquotienten und einer Verschiebung der Serumeiweißfraktionen im Sinne einer Erhöhung der α -Lipoproteide einerseits, und die mangelnde Inaktivierung von Östrogenen bei der Leberzirrhose andererseits betrachtet (81).

Die Vermutung, daß den Leberveränderungen, insbesondere der Leberparenchymverfettung und der Arteriosklerose gemeinsame Stoffwechselstörungen zugrunde liegen könnten, ist berechtigt. So ist beispielsweise die Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen als Teilfaktor im Arterioskleroseprozeß nicht zu bezweifeln, für die Entstehung der Leberverfettung ist sie überragend. Ob und inwieweit eine geschädigte Leber für die arteriosklerotischen Gefäßprozesse pathogenetisch bedeutsam ist, läßt sich nicht eindeutig beantworten.

C DIE DIABETESVORSTADIEN

Die Definition des Diabetes mellitus ist nicht mehr auf das Syndrom intermittierender oder konstanter Hyperglykämie und Glykosurie begrenzt, sondern im Zusammenhang mit den neueren Ergebnissen umfassender Bevölkerungsuntersuchungen mit Hilfe subtilerer Testmethoden sowie genetischen Studien um die begrifflich zugehörigen Zustände "subklinischer Diabetes", "latenter Diabetes" und "Prädiabetes" erweitert worden.

Über den Begriff des subklinischen Diabetes herrscht heute weitgehend Übereinstimmung. Man subsumiert hierunter jene Formen von Kohlenhydratstoffwechselstörungen, die bei normalem Nüchternblutzucker und Fehlen typischer diabetischer Symptome nur unter besonderen Belastungsproben (Glucose- und Tolbutamid-Belastung) in Erscheinung treten (141, 150, 165).

NEEL (153) fand bei scheinbar stoffwechselgesunden Verwandten von Diabetikern im Vergleich zu hereditär nicht mit Diabetes belasteten Personen eine auffällig hohe Zahl pathologischer Blutzuckerkurven nach oraler Glucosebelastung als Ausdruck einer verschlechterten Kohlenhydrattoleranz, obgleich die Untersuchten ansonsten keinerlei diabetische Symptome aufwiesen.

Latent diabetisch ist eine Person, bei der schon einmal temporär diabetische Symptome aufgetreten sind, unter Umständen im Gefolge einer Stress-Situation wie Schwangerschaft oder Fettsucht, die jedoch normale Werte bei der Standardglucosebelastung und beim Tolbutamidtest zeigt, auf eine zusätzliche Cortisonbelastung beim Cortisonglucosetoleranztest jedoch pathologisch reagiert (150).

In dieser Phase des latenten Diabetes wird die Neigung des Kohlenhydratstoffwechsels zur diabetischen Entgleisung durch verstärkte antidiabetische Regulation, also letztlich durch eine gesteigerte Aktivität des Inselapparates unter normalen Bedingungen noch kompensiert. Unter erhöhten Belastungen versagt das Leistungsvermögen des insulinären Systems, und die klinisch latente Stoffwechsellaage wird offenbar.

Eine unübersehbare Zahl von Publikationen macht es wahrscheinlich, daß eine genetisch determinierte Veranlagung zum Diabetes mellitus angenommen werden muß (31, 164, 167). Die Annahme einer Heredofamiliarität dieses Stoffwechselleidens basiert vor allem auf der Beobachtung des überzufällig gehäuferten Auftretens der diabetischen Stoffwechselstörung in bestimmten Sippen.

STEINBERG (213) nimmt an, daß ein hoher Prozentsatz von Personen genetisch

zum Diabetes neigt, jedoch auf Grund mangelnder Empfindlichkeit der zur Zeit üblichen Testmethoden nicht aufgedeckt werden kann. Hierfür sprechen auch neuere Untersuchungsergebnisse von VALLANCE-OWEN (221, 222), der zeigte, daß sich in einer von ihm untersuchten Sippe der übernormal hohe Gehalt des Plasmas an Insulinantagonisten in Form des Synalbumins, das er letztlich als Ursache der diabetischen Stoffwechselentgleisung verantwortlich macht, von manifest diabetischen Eltern dominant auf ihre Nachkommen vererbte, welche außer diesen vermehrten Antagonisten keinerlei nachweisbare Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels aufwiesen.

Ferner gibt es gewisse Anhaltspunkte für eine gemeinsame genetische Anlage des Diabetes mellitus und der Fettsucht. So ergaben Untersuchungen von MURPHY (151) bei adipösen Diabetikern in 24% eine hereditäre Diabetesbelastung und in 60% eine familiäre Häufung von Fettsucht. FELLOWS (68) konnte bei Eltern adipöser Patienten das Zusammentreffen von Fettsucht und Diabetes mellitus zwei- bis zehnmal häufiger beobachten als bei Normgewichtigen.

Diese Befunde unterstreichen erneut die enge Beziehung von Fettsucht und Diabetes mellitus und legen die Vermutung nahe, daß eine Gengemeinschaft oder -nachbarschaft für diese Stoffwechselstörungen verantwortlich ist. Auf Grund dieser Ausführungen, die eine erbliche Komponente für die Diabetesentstehung als wesentlich erscheinen lassen, muß gefolgert werden, daß vor der klinischen Erstmanifestation eines Diabetes mellitus eine als "prädiabetisch" zu bezeichnende Phase liegt, in welcher die Bereitschaft zur späteren diabetischen Entgleisung zwar vorhanden, jedoch mit den zur Zeit angewandten Nachweismethoden noch nicht zu erfassen ist. Der von der British Diabetes Association vorgeschlagene Ausdruck "potential diabetes" erfaßt diese Phase sicherlich besser (150). CONN (42) definiert somit den "Prädiabetes" als Zustand von der Geburt bis zu dem ersten Auftreten diabetischer Stoffwechselalterationen. Demzufolge hat der "Prädiabetes" keine Berechtigung als klinischer Begriff, da meist nur retrospektiv - vorwiegend bei genetisch dazu veranlagten Individuen - das Vorstadium vermutet werden kann. Während es für den latenten Diabetes als zuverlässige Zeichen bestimmte Provokationsmethoden gibt, kennt man für den "Prädiabetes" definitionsgemäß nur bedingt zuverlässige Zeichen und Hinweise.

Es gibt eine Anzahl prädiabetischer Symptome, von denen ein Teil darauf hinzuweisen scheint, daß der manifesten Störung des Kohlenhydratstoffwechsels offenbar neuro-hormonale Fehlsteuerungen vorausgehen. Bei Jugendlichen finden sich häufig ungewöhnliche Wachstumsschübe vor dem Auftreten diabetischer Störungen. In seltenen Fällen sind hypoglykämische Reaktionen als Vorläufer einer Zuckerkrankheit beobachtet worden. Mit Einschränkungen kann

man auch die Adipositas als ein prädiabetisches Zeichen ansehen, in Verbindung mit einer familiären Diabetesbelastung ist sie immer suspekt auf das Bestehen eines prädiabetischen Zustandes (17).

Die Beobachtung flüchtiger diabetischer Symptome während der Schwangerschaft und danach auftretender Fruchtschäden wurde ebenfalls als Hinweis für die Existenz derartiger prädiabetischer Phasen gedeutet (15). Dies wird leicht verständlich, wenn man bedenkt, welche Anforderungen die Gravidität an das gesamte Endokrinium stellt. HOET (95) betont zu Recht die hervorragende Bedeutung der Schwangerschaft für die Frühdiagnose von Endokrinopathien. Bedingt durch die gesteigerten Leistungen sämtlicher endokriner Drüsen und die Gleichgewichtsverlagerungen innerhalb des endokrinen Regulationsgeschehens während der Gravidität kommt es vornehmlich zu einer vermehrten Corticosteroid- und Wachstumshormonsekretion, was insgesamt einer diabetogenen Umorientierung des gesamten Endokriniums gleichkommt und damit an einen hereditär vorbelasteten Inselapparat erhöhte Anforderungen stellt, denen dieser mit zunehmender Belastung nicht mehr gewachsen ist. Als wesentliche Verdachtssymptome auf eine vermutlich bestehende prädiabetische Stoffwechsellage aus dem geburtshilflichen Bereich finden sich nach OBERDISSE (158): Die Geburt eines oder mehrerer überschwerer Kinder mit einem Gewicht über 4,5 kg ("big babies"), gehäufte Aborte, angeborene Mißbildung, Präeklampsien und Eklampsien.

KALK (104-106) hat darauf hingewiesen, daß die für den Diabetes mellitus charakteristischen histologischen Leberveränderungen - grobtropfige Verfettung, Vakuolisierung, Aufhellung und Variabilität der Leberzellkerne - auch schon im prädiabetischen Stadium gefunden werden können.

Ob es in der prädiabetischen Phase, also ohne Beeinträchtigung der Glucose-toleranz, bereits typische diabetische Gefäßveränderungen gibt, ist umstritten. Mögliche Vorstufen dieser Gefäßschäden in Form von Veränderungen an der Basalmembran und am elastischen Gewebe der Arteriolen und Venolen bei nichtdiabetischen Personen mit familiärer Diabetesbelastung wurden bereits beschrieben (30, 41). Auch die bei diesem Personenkreis häufig beobachteten pathologischen Gefäßfunktionen würden in diesem Sinne sprechen (122, 171).

D ZUR FRAGE DER ZEITLICHEN KOINZIDENZ VON DIABETES-MANIFESTATION UND GEFÄSSALTERATIONEN

Während in älteren Untersuchungen im Zusammenhang mit diabetischen Gefäßschäden nur von "Spätkomplikationen" gesprochen wurde, wonach die Zuckerkrankheit bis zum Nachweis typischer Gefäßveränderungen mindestens fünf Jahre bestehen mußte, ist es in den letzten Jahren mit Hilfe differenzierter funktionsdiagnostischer, morphologischer und endokrinologischer Untersuchungsmethoden gelungen, diese Gefäßalterationen in einem wesentlich früheren Stadium der Diabetesentwicklung zu erfassen.

So fand PORSTMANN (171) bereits nach einjähriger Diabetesdauer bei 80% seiner untersuchten jugendlichen Diabetiker eine erhebliche Steigerung der Kapillarbrüchigkeit; bei etlichen lag die Kapillarresistenz schon bei der ersten Feststellung des Diabetes weit unter den ermittelten Normwerten.

Publikationen von LAX und FEINBERG (122) berichten über plethysmographische Untersuchungen bei zuckerkranken und stoffwechselgesunden Jugendlichen. Das erstaunliche Ergebnis war, daß von 162 diabetischen Jugendlichen ohne klinische Zeichen einer Arteriosklerose 62%, also nahezu Zweidrittel, einen pathologischen Verlauf der peripheren Pulskurve aufwiesen, während bei den gesunden Vergleichspersonen ein pathologischer Kurvenverlauf nur in 8% der Fälle gefunden wurde. Dabei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Dauer des Diabetes und der Häufigkeit pathologischer Befunde. Aber auch bei den Jugendlichen mit kurzer Diabetesdauer wies das Plethysmogramm häufig schon Abweichungen auf. Die Autoren führten Umgebungsuntersuchungen in den Familien ihrer diabetischen Patienten durch und fanden auch dort, in 30% der Fälle, also viermal so häufig wie bei hereditär nicht belasteten Personen, einen pathologischen Kurvenverlauf. Lax und Feinberg sehen in diesen Abweichungen von der normalen Pulskurvenform eines der frühest faßbaren Zeichen der diabetischen Angiopathie und neigen auf Grund ihrer Befunde zu der Auffassung, daß der Blutgefäßschaden des Zuckerkranken nicht eine Komplikation, sondern ein integraler Bestandteil des Diabetessyndroms sei. Über ähnliche Befunde bei erwachsenen Diabetikern ohne klinisch nachweisbare Arteriosklerose mittels einer mikroplethysmographischen Technik berichten MEGIBOW et al. (140).

OTTO, BENNEK und DEGENHARDT (162) kommen auf Grund der Auswertung eines umfangreichen Obduktionsgutes mit Hilfe der vergleichenden Sektionsstatistik zu dem Schluß, daß bei älteren Diabetikern praktisch von der Manifestation der Zuckerkrankheit an, also bereits in den ersten Jahren des Leidens,

mit einer hohen Quote diabetogener Gefäßschäden zu rechnen ist. Inzwischen mehren sich im Schrifttum auch die Mitteilungen über Frühveränderungen in den "klassischen" Manifestationszonen diabetesspezifischer Gefäßalterationen, dem Augenhintergrund und den Nierenglomerula.

VELHAGEN (226) verfügt über Beobachtungen, nach denen er die Angiopathia diabetica am Augenhintergrund vor dem Auftreten diabetischer Stoffwechselsymptome, speziell der Glykosurie feststellen konnte.

WAGENER (229) diagnostizierte eine Retinopathia diabetica bei Patienten, deren diabetische Stoffwechsellaage lediglich durch einen pathologischen Glucosetoleranztest zu ermitteln war.

Umstritten sind Befunde von DITZEL (56), der bei gesunden Kindern diabetischer Mütter Kapillarveränderungen an den Konjunktiven, ähnlich denen bei diabetischer Retinopathie, beobachtete, die er für "prädiabetisch" hielt. Neuerdings sind sogar Fälle mit klassischer diabetischer Nephropathie beschrieben worden, die niemals einen manifesten Diabetes aufwiesen (60).

CAMERINI-DAVALOS et al. (30) berichten über mögliche Vorstufen der spezifischen diabetischen Angiopathie in Form von Veränderungen an der Basalmembran und am elastischen Gewebe, die sie bei nichtdiabetischen Personen mit familiärer Diabetesbelastung gehäuft beobachteten.

Umgekehrt führten Stoffwechseluntersuchungen an arteriosklerotischen Patienten ohne diabetische Symptome überraschend häufig zur Aufdeckung einer diabetessuspekten Stoffwechselsituation. So fand WAHLBERG (230) bei 46% nichtdiabetischen Patienten mit degenerativen kardiovaskulären und peripheren Gefäßveränderungen einen pathologischen Glucosetoleranztest, während das Vergleichskollektiv mit sicher ausgeschlossenen Diabetes und klinisch nicht nachweisbarer Arteriosklerose lediglich in 10% einen pathologischen Testausfall aufwies. Zu noch eindrucksvolleren Ergebnissen gelangten WADDELL und FIELD (228), die in 78% ihrer arteriosklerotischen Patienten eine pathologische Glucosetoleranz, unter Berücksichtigung der Patienten mit pathologischem Glucagontestausfall sogar in 95% subklinische Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel ermittelten. Ferner fand sich bei der Mehrzahl der Arteriosklerosekranken eine deutlich erniedrigte Ansprechbarkeit auf exogenes Insulin. BÖHLE und SCHRADE (21) fanden je nach Lokalisation der arteriosklerotischen Gefäßprozesse und unter Berücksichtigung von Alter, Konstitution und Ernährungszustand unterschiedlich häufig Kohlenhydratverwertungsstörungen.

Die bei 192 Arteriosklerotikern mittels des Staub-Traugottschen Belastungsversuches durchgeführten Stoffwechselprüfungen ergaben, daß in 56,3% des Gesamtkollektivs eine latente Kohlenhydratstoffwechselstörung nachweisbar war. Bei den Patienten mit einer Koronarinfarktanamnese bestand in 73% eine pathologische Blutzuckerregulation. Demgegenüber fand sich bei 38 Cerebralsklerotikern nur in 39% der Fälle und bei 35 Patienten mit peripherer Sklerose nur in 40% der Fälle eine verminderte Kohlenhydrattoleranz. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Ausfall der Zuckerbelastung sowie Alter, Konstitution, Ernährungszustand und Lipoidgehalt des Blutes ergaben bei den Arteriosklerosekranken eine hohe Koinzidenz von pathologischer Blutzuckerbelastungsprobe, pyknischem bzw. pyknisch-athletischem Habitus sowie von pathologischer Toleranz und Hyperlipidämie, während Kohlenhydratstoffwechselstörung und Lebensalter weniger eng korreliert waren.

Bei der Beurteilung der häufig beobachteten latent diabetischen Symptome bei Infarktpatienten gilt es zu berücksichtigen, daß es als unmittelbare Folge des Infarktgeschehens stressbedingt regelmäßig zu vorübergehenden Kohlenhydratstoffwechselstörungen kommt. Als Erklärungsmöglichkeiten werden eine gesteigerte Corticosteroidausscheidung als Stressbeantwortung, Zirkulationsstörungen des Gehirns mit funktionellen Störungen im Hypothalamus-Zwischenhirnbereich, gesteigerte Adrenalinausschüttung und dadurch bedingte Glycogenolyse und schockbedingte Leberveränderungen mit nachfolgendem gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel diskutiert (209). Diese Störungen sind jedoch auf die akute Phase des Infarktgeschehens beschränkt und erklären nicht die auch in der Folgezeit gehäuften pathologischen Testausfälle.

In Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Infarktereignis und Testausführung fand SOWTON (209) unterschiedlich häufig pathologische Glucosebelastungstests. Zeigte sich unmittelbar nach dem Infarkt noch bei 73% der Fälle ein pathologischer Ausfall, so betrug der Prozentsatz sechs Monate nach dem Infarktgeschehen 43% und nach einer Zwischenzeit von 3 Jahren nur noch 27%. REAVEN et al. (176) ermittelten bei ihren Infarktpatienten in 41% ein abnormes Testresultat. Bei der überwiegenden Zahl der Fälle lag das Infarktereignis bereits über ein Jahr zurück.

Untersuchungen bei Patienten mit nicht erklärbaren vorzeitigen Koronargefäßerkrankungen offenbaren ungewöhnlich häufig latent diabetische Störungen. So fanden HERMAN und GORLIN (92) in 38% der Fälle mit durch Arteriographie gesicherten Koronargefäßerkrankungen pathologische Ausfälle des Glucosetoleranztests. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre und nur 2 von 12 Patienten unter 40 Jahren zeigten ein normales Verhalten.

BRAUNSTEINER et al. (23) ermittelten bei 16 männlichen Patienten mit einer bis maximal 2 Jahre zurückdatierenden Myokardinfarktanamnese in der Hälfte der Fälle pathologische Tolbutamidtest-Resultate verbunden mit gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe signifikant erhöhten Serumtriglyceriden, Serumcholesterin und -fettsäuren. Die Autoren sind daher der Ansicht, daß bereits bei geringgradigen Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel ausgeprägte Veränderungen im Fettstoffwechsel, wie sie der manifeste Diabetes aufweist, bestehen können, wobei aufgrund fehlender Warnzeichen wie Hyperglykämie und Glykosurie diese Patienten besonders gefährdet seien.

VALLANCE-OWEN und ASHTON (225) fanden bei 19 von 20 Infarktpatienten einen gesteigerten Insulinantagonismus in Form vermehrten "Synalbumins", ähnlich den Befunden bei manifesten und latenten Diabetikern.

Die bei der Mehrzahl ihrer untersuchten Infarktpatienten verminderte Glucosetoleranz bei normalem Abfall der freien Serumfettsäuren führen COHEN und SHAFRIR (38) auf eine gestörte Insulinwirksamkeit an der Muskulatur bei intakter Wirksamkeit am Fettgewebe zurück. Ein Zusammenhang mit Befunden von LOWY et al. (131), die am Rattenzwerchfell eine verminderte Insulinaktivität bei erhaltener Fettwirksamkeit nachwiesen, für die sie den von VALLANCE-OWEN (222) als "Synalbumin" beschriebenen Insulinantagonisten verantwortlich machten, ist somit naheliegend.

NIKKILÄ et al. (156) fanden bei normgewichtigen Infarktpatienten nach oraler Glucosebelastung den immunologisch bestimmten Plasmainsulinspiegel in 55% der Fälle über die Norm erhöht, während in 29% eine verminderte Glucosetoleranz bestand. Auch hier zeigte sich eine Diskrepanz zwischen der gestörten Glucosetoleranz und dem dazu im Widerspruch stehenden normalen Verhalten der freien Fettsäuren im Serum, was ebenfalls im Sinne einer partiellen Insulininhibition zu werten ist.

Aus all diesen Befunden muß man folgern, daß die Störungen, die letztlich zu klinisch faßbaren Gefäßveränderungen führen, bereits mit ihren Anfängen in eine Phase zurückdatieren können, in der sich der Diabetes noch im Stadium der Latenz befindet. ELLENBERG (61) betont, daß die diabetesbedingten Gefäßschäden keine Komplikation, sondern ein integraler Bestandteil des Diabetes-syndroms sind, die unabhängig von dem Ausmaß und dem Manifestationszeitpunkt der herkömmlichen Diabetessymptome auftreten können. "They are not complications but concomitants and integral parts and basic components of the syndrome of diabetes mellitus." Wie weit die subklinischen Abweichungen im Kohlenhydratregulationsgeschehen pathogenetisch für die Angiopathieentstehung

bedeutsam sind oder wie weit sie nur als Indikator dieser Gefäßveränderungen angesehen werden müssen, dürfte endgültig kaum zu entscheiden sein.

E ÜBERLEGUNGEN ZUR PATHOGENESE DER SPEZIFISCHEN DIABETISCHEN ANGIOPATHIE

Während für die Beurteilung der Entstehung der allgemeinen Arteriosklerose eine "polyätiologische" Betrachtungsweise unbedingt notwendig ist, wird für die Entstehung der diabetischen Angiopathie ein kleinerer Kreis pathogenetisch bedeutsamer Faktoren angeschuldigt, ohne daß die Pathogenese jedoch bisher eindeutig geklärt wäre.

Die meisten Untersucher sehen in den Gefäßerkrankungen des Diabetikers eine unmittelbare Folge der gestörten Stoffwechselsituation, nur wird die Bedeutung der einzelnen Veränderungen für die Angiopathieentstehung unterschiedlich bewertet. Übereinstimmend wird in den beim Diabetiker nachgewiesenen ausgeprägten Störungen der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Blutlipide ein wesentlicher Teilfaktor der Arteriosklerosemanifestation gesehen (1, 76, 129, 148).

STÄRCK (211) hingegen schreibt den Vorstufen der klinisch nachweisbaren Azidose eine besondere Rolle bei der Entstehung der diabetischen Angiopathie zu. Er deutet die diabetischen Gefäßschäden im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion, wobei den beim gestörten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel des Diabetikers gehäuft auftretenden C_2 -Bruchstücken antigene Eigenschaften zukommen. Entscheidend wären dann die individuellen Immunitäts- und Allergieverhältnisse, von denen es abhängt, ob Stoffwechselprodukte antigenen Charakter entwickeln und der Organismus mit einer AK-Produktion antwortet. Entsprechend der Stärke dieser Vorgänge käme es dann zu einer Ag - Ak - Reaktion, die sich schubweise am Gefäßsystem abspielt. Auch bei einem leichten oder sogar noch latenten Diabetes könnte unter diesen Voraussetzungen ein Kapillarschaden auftreten.

THIEL (217) sieht den wesentlichen Vorgang in der pH-abhängigen Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse anorganischer Ionen an den für die Permeabilität bedeutenden Grenzflächen der Gefäße. Die hierdurch bedingten Permeabilitätsstörungen und die im Verlaufe des Diabetes ansteigenden Glycoproteide, denen eine Abdichtungsfunktion zukommt, führen hiernach zu einem

Ausfallen der in ihrem Kolloidzustand durch Transmineralisation veränderten Glycoproteide und Mucopolysaccharide.

MOHNIKE (148) deutet die diabetischen Gefäßveränderungen primär als Folge der von ihm beschriebenen typischen Serumeiweißkonstellation des "komplizierten Diabetikers", wonach die erhöhte kohlenhydrathaltige Eiweißfraktion (α 2-Globuline) eine vermehrte Niederschlagsbildung hochpolymerer saurer Mucopolysaccharide bedingt.

Auch Störungen im HVL-NNR-System, dessen enge funktionelle Beziehung zu den Inselzellen bereits häufig betont wurde, müssen in den Kreis pathogenetischer Möglichkeiten miteinbezogen werden.

BECKER et al. (13) fanden bei Diabetikern mit Retinopathie eine Hypertrophie und verstärkte Vakuolenbildung der Zona fasciculata der NNR, welche sie als Zeichen der Hyperaktivität deuteten. Bei Diabetikern ohne Augenhintergrundveränderungen fehlten diese Erscheinungen. Ähnlich zu werten sind Befunde von ROSEN et al. (187), die bei 40% der Diabetiker ohne Retinopathie nach ACTH-Belastung einen deutlichen Abfall der Bluteosinophilen fanden, während bei gleichzeitigem Vorkommen einer Retinopathie ähnliche Veränderungen ausblieben. Damit im Einklang stehen Beobachtungen von BECKER (14), wonach es im Verlaufe der Behandlung eines Morbus Boeck mit ACTH und Steroiden zu diabetesähnlichen Retinaveränderungen kam. Den experimentellen Nachweis führten RICH et al. (181), die bei normalen und alloxanbehandelten Ratten nach intramuskulärer Cortisonverabreichung Veränderungen an den Nierenglomerula im Sinne der von Kimmelstiel und Wilson beschriebenen Besonderheiten fanden. Beobachtungen der den Erkrankungsverlauf diabetischer Gefäßprozesse hemmenden Einwirkung bilateraler Adrenalektomien (135) und die vermehrte 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung bei Diabetikern mit Gefäßveränderungen (134) lassen ebenfalls eine Beziehung zwischen Angiopathieentstehung und Corticosteroidproduktion möglich erscheinen.

POULSENS (172) Mitteilung, daß eine intradiabetisch eingetretene, postpartale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einen Rückgang der diabetischen Angiopathie zur Folge hatte und die vereinzelt erfolgreichen Versuche, die Angiopathie bei Diabetes mellitus durch eine Resektion oder Röntgenbestrahlung der Hypophyse zur Regression zu bringen (215, 216), können im Sinne einer Mitbeteiligung der Hypophyse bei der diabetischen Angiopathieentstehung gewertet werden.

Neben der Möglichkeit der Arterioskleroseentstehung als unmittelbare Diabe-

tesfolge wird ein gemeinsamer fakultativer Kausalfaktor vermutet, der sich in der häufigen latent-diabetischen Stoffwechsellage des Arteriosklerotikers kundtut (139). Eine Stütze erfährt diese Annahme vor allem aus Befunden von VALLANCE-OWEN und ASHTON (225), wonach auch bei nichtdiabetischen Koronarkranken Hemmkörper des Insulins vermehrt nachzuweisen sind, Insulininhibitoren, die auf Grund der Bestimmung der "insulin like activity" und des immunologisch bestimmten Insulins (156) des Serums in der Pathogenese des Diabetes in steigendem Maße diskutiert werden. Hier liegt ein Ansatzpunkt gemeinsamer ätiologischer Prinzipien von Diabetes mellitus und Arteriosklerose.

Auf dem Gebiet der Arterioskleroseforschung sind die diabetessuspekten, latenten Fett- und Kohlenhydratstoffwechselanomalien in den Vordergrund ätiopathogenetischer Untersuchungen gerückt. In diesem Zusammenhang sahen wir eine Veranlassung, den Korrelationen zwischen Arterioskleroseausprägung, gradueller Leberparenchymverfettung, Körpergewicht und diabetessuspekten Stoffwechselanomalien nachzugehen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN KRANKENGUTES UND DESSEN AUFSCHLÜSSELUNG BEZÜGLICH ALTER, ARTERIOSKLEROSEMANIFESTATION, KÖRPERGEWICHT UND LEBERPARENCHYMVERFETTUNG

Aus insgesamt 184 klinischen Daten pro Fall bei einem Gesamtkollektiv von 200 untersuchten Kranken, die leberbiotisch kontrolliert waren, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende sieben bevorzugt interessierende Variable korrelationsstatistisch ausgewertet:

Leberparenchymverfettung, Arteriosklerosemanifestation, Körpergewicht, Lebensalter, Tolbutamidtestresultat und Serumelektrophoresewerte (α_2 - und β -Globuline). In dem Gesamtkollektiv von 200 Patienten finden sich 164, die auf Grund pathologischer Befunde der oben angeführten Daten verdächtig auf das Vorliegen einer latent-diabetischen Stoffwechselstörung schienen und 36 altersentsprechende im Hinblick auf diese Angaben unverdächtige Fälle.

Besonders aus Gründen der Indikationsstellung zur Leberbiopsie mußte das Kollektiv ohne pathologische Befunde kleiner bleiben. Bei diesen Biopsien handelte es sich meist um Verlaufskontrollen, gutachterliche Untersuchungen zum Ausschluß einer entschädigungspflichtigen Hepatopathie oder um Biopsien zur Abklärung fraglich pathologischer "Leberfunktionsproben".

Im folgenden ist das Untersuchungskollektiv bezüglich Alter, Arteriosklerosemanifestation, Körpergewicht und Leberparenchymverfettung aufgeschlüsselt worden.

Die Altersgruppierung des korrelationsstatistisch untersuchten Krankengutes gibt die Tab.1 wieder:

Tab.1 Altersgruppierung des korrelationsstatistisch untersuchten Krankengutes

Alter i. Jahren	Kollektiv mit pathol. Befunden	Kollektiv ohne pathol. Bef.
bis 29	9	4
30 - 39	21	8
40 - 49	32	10
50 - 59	78	13
60 u. mehr	24	1
Gesamtzahl:	164	36

Es finden sich Gruppierungen von Untersuchten mit klinisch definierter Arteriosklerosemanifestation (Def. s. S. 52) und Personen ohne klinisch faßbare Arteriosklerosemerkmale. Dies geht aus Tab.2 hervor:

Tab.2 Verteilung der klinisch registrierten Arteriosklerosemanifestation

Arteriosklerosegrad	Zahl der Fälle
I = Keine klinisch sicher faßbare Arteriosklerosemanifestation	97
II = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerosemanifestation	32
III = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation	35
I, II und III gesamt	164

Bezüglich des Körpergewichts zeigte sich folgende Verteilung:

Tab.3 Gewichtsverteilung

Grade der Fettleibigkeit bzw. Magerkeit	Gewichtsindex ⁺	Zahl der Fälle
Magerkeit	$\leq 0,91$	6
Normalgewichtigkeit	0.92 - 1.10	28
Leichte bis mittlere Fettleibigkeit	1.11 - 1.50	120
Starke Fettleibigkeit	$> 1,50$	10
Gesamtzahl		164

⁺ Bestimmung und Beurteilung des Gewichtsindex s. Seite 50

Im Kollektiv ohne pathologische Befunde wurden nur Patienten mit einem Gewichtsindex gleich bzw. kleiner als 1.10 berücksichtigt.

Das Ausmaß der bioptisch quantifizierten Leberparenchymverfettung führte zur Bildung von 3 Rangwerten (Def. s. S. 51), die sich wie folgt auf das Untersuchungskollektiv verteilen:

Tab.4 Rangwerte der bioptisch quantifizierten Leberparenchymverfettung

Ausmaß der Parenchymverfettung	Zahl der Fälle
I = keine bis leichte Parenchymverfettung	43
II = Parenchymverfettung mittelschweren Grades	66
III = massive Fettleber	55
Gesamtzahl	164

Das Tolbutamidtest-Resultat war in 95 Fällen pathologisch, 69 der insgesamt 164 Werte lagen im Normbereich.

B METHODIK ZUR ERMITTLUNG DER AUSGANGSWERTE

1. Der Tolbutamidtest und seine Auswertung

Der intravenöse Tolbutamidtest zum Nachweis einer latenten diabetischen Stoffwechselsituation hat sich als leicht durchführbare, gegenüber den Glucosebelastungen wesentlich kürzere Testmethode klinisch bewährt. Dieses von UNGER und MADISON (219, 220) eingeführte Testverfahren zeichnet sich gegenüber anderen zur Aufdeckung einer diabetischen Stoffwechselstörung gebräuchlichen Methoden, wie besonders dem oralen Standardglucosetest oder der oralen Glucosedoppelbelastung nach Staub-Traugott, ferner durch seine gute Reproduzierbarkeit, seine hohe Spezifität und seine einfache, zeitsparende Ausführung aus.

Der Angriffspunkt dieser zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe zählenden Substanz ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Unbestritten ist die Tatsache, daß die Sulfonylharnstoffe keinen blutzuckersenkenden Effekt zeigen, wenn die β -Zellen fehlen, um den Organismus mit endogenem Insulin zu versorgen. Dies kommt vor allem darin zum Ausdruck, daß diese Substanzen beim Typ des Altersdiabetes einen optimalen antidiabetischen Effekt zeigen, während sie beim juvenilen Insulinmangeldiabetes ohne jede Wirkung sind (22, 137). Ob sie die β -Zellen direkt zur Insulinsekretion stimulieren oder ob sie das im Plasma inaktivierte Insulin in der Peripherie reaktivieren (89, 90), sei dahingestellt, in beiden Fällen ist der Effekt nach Tolbutamid ein Ausdruck für das Ausmaß der blutzuckersenkenden Fähigkeit des Organismus, mag diese nun in der inkretorischen Potenz der β -Zellen selbst oder dem Verhältnis von "aktivem" und durch Antagonisten inhibiertem "gebundenem" Insulin in der Peripherie zu suchen sein. Auf der unterschiedlichen Ansprechbarkeit des Blutzuckerspiegels gegenüber einer intravenösen Tolbutamidbelastung basiert der unterschiedliche Verlauf der Blutzuckerkurven bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Als Maß einer diabetischen Stoffwechselsituation bewerten UNGER und MADISON (219) einen weniger als 15% gegenüber der Ausgangssituation betragenden hypoglykämisierenden Sulfonylharnstoffeffekt. Während hierbei also der gegenüber Stoffwechselgesunden zu geringe initiale Blutzuckerabfall vom Nüchternwert als Trennkriterium verwendet wird, sehen HABICHT und CONSTAM (84) in dem fehlenden bzw. verzögerten Wiederanstieg der Blutzuckerkurve den entscheidenden Unterschied. Berücksichtigt man nach UNGER und MADISON (219) lediglich den zu geringen Abfall vom Nüchternwert, so erfaßt man hiermit die rein insulinär bedingten Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, folgt man jedoch dem Vorschlag von HABICHT und CONSTAM (84), die als Trennmaß zwischen normalen und diabetischen Kurvenverläufen ausschließlich den vorhandenen oder fehlenden Wiederanstieg der Blutzuckerkurve werten, so erfaßt man neben den auf insulinärer Insuffizienz beruhenden Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auch solche rein hepatischer Genese, wie aus Untersuchungen von CREUTZFELDT (49) und WEITHALER (232) abgeleitet werden kann. Hierbei fand sich bei Patienten mit Leberparenchymverfettung bzw. cirrhotischem Umbau ein verzögerter Wiederanstieg bei einem gegenüber gesunden Vergleichspersonen nicht differierenden initialen Blutzuckerabfall.

Während die oben genannten Autoren der Beurteilung des Testausfalls nach Tolbutamidinjektion nur bestimmte Phasen des Blutzuckerkurvenverlaufs zugrunde legen, haben wir mit einem neuen graphischen Auswertungsverfahren

des Tolbutamidtests nach LANGE und KNICK (119), welches auch in dieser Arbeit Anwendung fand, die Möglichkeit besserer Testauswertung, da hier der gesamte Blutzuckerkurvenverlauf berücksichtigt wird. Bei diesem Bewertungsverfahren werden die charakteristischen Formunterschiede zwischen den Tolbutamidkurven von Diabetikern und Gesunden erfaßt und als Trennkriterium verwendet. Durch Darstellung auf halblogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse treten diese Unterschiede besonders deutlich hervor. Verbindet man Anfangs- und Endpunkt jeder Kurve durch eine Hilfslinie, so weisen die derart gewonnenen Flächen Gesunder und Diabetiker charakteristische Planimeterwerte auf. Ein einfaches und zweckmäßiges Verfahren zum Vergleich der Flächengrößen besteht darin, an den Stellen der Kurve, an denen Blutzuckerwerte vorhanden sind, also bei 20, 30 und 40 Minuten und zusätzlich noch, als graphische Interpolation, bei 10 und 50 Minuten, die Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie zu addieren. Diese Summe wird T_3 genannt.

Diabetiker weisen T_3 -Werte auf, die größer als - 1,5 cm sind, Gesunde solche, die unter - 1,5 cm liegen (bei log. Ordinatenmaßstab 1 bis 10 = 9 cm). Fälle mit einem T_3 -Wert = -1,5 cm werden zu den Diabetikern gerechnet. Eine latent-diabetische Stoffwechselsituation ist dann gegeben, wenn bei normalem Nüchternblutzucker (≤ 110 mg%) ein pathologischer T_3 -Wert ermittelt wird.

Das Vorliegen einer latent-diabetischen Stoffwechselstörung ist auch bei niedrigen Blutzuckerwerten nicht als klinisch unwahrscheinlich abzulehnen, da der manifest diabetischen Situation Phasen eines endogenen Hyperinsulinismus vorausgehen können (67).

Das beschriebene Auswertungsverfahren erlaubt somit auch die Erfassung latent-diabetischer Zustände und stellt, vor allem auf Grund seiner gegenüber anderen Methoden besseren Informationsnutzung, ein sensibles Trennmaß dar. (Die praktische Gewinnung der Tolbutamidtestergebnisse geht aus Abbildung 1 hervor.)

Die Blutzuckerwerte in mg% werden auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Logarithmischer Maßstab: Zehnerpotenz = 9 cm. Maßstab der linearen Abszisse (Zeitachse) beliebig. Verbindung von Nüchternwert und 60-Minutenwert durch eine Hilfslinie. Ausmessen der senkrechten Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie in cm bei 20, 30 und 40 Min. sowie als graphische Interpolation bei 10 und 50 Min. Differenzen von Blutzuckerwerten unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives, oberhalb der Verbindungslinie ein positives Vorzeichen. T_3 ist die Summe der

genannten Differenzen: Ausmessen wird durch Abtragen der Differenzen auf einem Papierstreifen (siehe im Bild rechts) unter Beachtung der Vorzeichen und Ausmessen der Gesamtstrecke in cm erleichtert. Diabetiker: $T_3^{-1,5}$ cm, Gesunde: $T_3^{-1,5}$ cm. (Nach LANGE und KNICK: Med.Klin. 59 (1964) S.1975).

2. Der Gewichtsindex

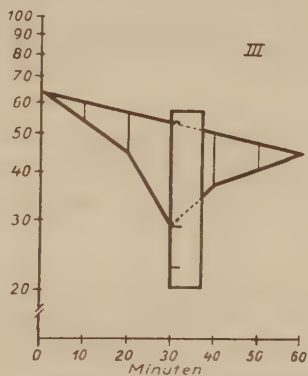
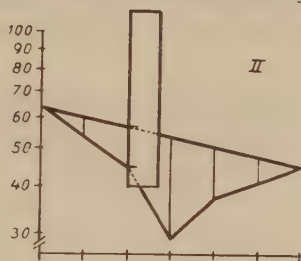
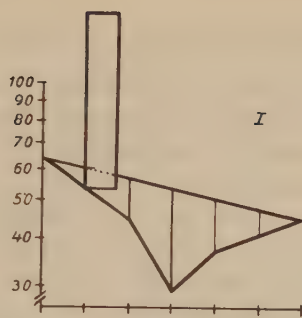
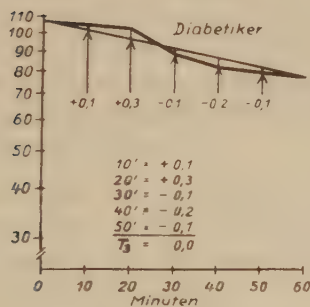
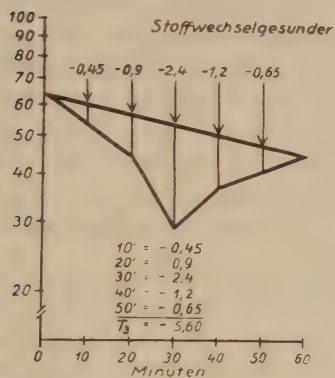
Die Aufschlüsselung des Krankengutes bezüglich des Körpergewichts erfolgte nach dem Index zur differenzierten Gradeinteilung in Fettleibige und Magere, der von SCHALL (192) angegeben wurde. Dieser errechnet sich aus dem Quotienten: Istgewicht / Sollgewicht. Als Sollgewicht gelten die Alter, Geschlecht und Körperlänge berücksichtigenden Normgewichtsangaben nach Veröffentlichungen des Life Extension Institute of New York City (128).

Selbstverständlich ist es schwierig, die komplizierte Körperbauproblematik auf eine Formel zu bringen, im Vergleich zu anderen Gewichtsindices wie etwa dem Broca-Index (Körperlänge in cm - 100 = Sollgewicht in kg) oder dem Rohrer Index
$$\left(\frac{\text{Körpergewicht (g)} \times 100}{\text{Körperlänge (cm)}} \right)$$

besitzt der Schall-Index auf Grund seiner vermehrten Informationsnutzung noch den besten Aussagewert. Individuelle Unterschiede exakt zu erfassen, ist im einzelnen jedoch unmöglich, so daß die üblichen Indices nur innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite gelten können. Die von Schall vorgeschlagenen Indexgrenzen liegen für die einzelnen Grade der Fettleibigkeit bzw. Magerkeit für

hochgradige Magerkeit	unter 0,65
mittlere Magerkeit	von 0,65 - 0,79
leichte Magerkeit	von 0,80 - 0,91
Normalgewichtigkeit	von 0,92 - 1,10
leichte Fettleibigkeit	von 1,11 - 1,25
mittlere Fettleibigkeit	von 1,26 - 1,50
starke Fettleibigkeit	über 1,50

*Tolbutamid-Test
Bestimmung der Testgrößen T_3
(auf halblog. Papier)*



usw wie Abbildung I, II und III

Abb. 1 Graphische Ermittlung von T_3 an den Testkurven eines Stoffwechselgesunden und eines Diabetikers.

3. Bioptische und serumanalytische Leberdiagnostik

Die ansonsten bei Leberschäden gebräuchlichen und wertvollen Bestimmungen humoraler Veränderungen, wie Serumlabilitätsproben, Serumelektrophorese, Bestimmung der Serumtransaminasen, des Bilirubinspiegels und des Prothrombins ergeben trotz des massiven pathologisch-anatomischen Bildes der Steatose in der Mehrzahl der Fälle ein normales Ergebnis (117, 125, 184). Lediglich die Bestimmung der Bromthaleinclearance ergibt in vielen Fällen eine mittlere Retention von 10-20%. Der meist normale bis schwach pathologische Ausfall der genannten "Funktionsproben" spricht dafür, daß trotz der zum Teil erheblichen histomorphologischen Leberveränderungen die Steatosis hepatis serumanalytisch nicht zu erfassen ist.

Die Diagnose wurde deshalb in allen Fällen nach dem histologischen Befund der leberbioptisch gewonnenen Gewebsprobe gestellt. Diese wurde teilweise unter laparoskopischer Sicht, zum anderen mittels Blindpunktion nach Menghini entnommen. Die histopathologischen Diagnosen wurden im Pathologisch-Anatomischen Institut Mainz (Prof. Dr. H. Bredt) gestellt und einheitlich vom gleichen Autor revidiert und nach quantitativem und qualitativem Verfettungsgrad, primären oder sekundären entzündlichen Veränderungen, Mesenchymreaktion, nach Lokalisation und Häufigkeit der Beobachtung von Loch- oder Glykogenkernen differenziert.

Entsprechend dem Ausmaß der Leberparenchymverfettung wurde eine graduelle Abstufung vorgenommen, indem zwischen 1 = "keine bis leichte Parenchymverfettung", 2 = "Fettlebern mittelschweren Grades" und 3 = "massive Fettleber" unterschieden wurde.

Man muß bei dieser Einteilung jedoch berücksichtigen, daß zwischen den einzelnen Kategorien nach jeder Seite hin Übergänge möglich sind, die durch die strenge Anwendung dieser Unterteilung zwangsläufig in eine Klasse gedrängt werden. Um das gesamte Material in eine statistisch auswertbare Form zu bringen, läßt sich jedoch ein bestimmter Einteilungsmodus nicht vermeiden. Die Gefahr, daß einige Grenzfälle falsch eingeordnet werden, haftet jedoch jeglicher Auswertung biologischen Materials an.

4. Die klinisch diagnostizierte Arteriosklerose und ihre statistische Auswertung

Die Diagnose Arteriosklerose wurde auf Grund klinischer Untersuchungsbefunde unter Berücksichtigung folgender auf sklerotische Gefäßveränderungen hinweisender Merkmale gestellt:

Klinischer Gesamteindruck bei Erhebung des Allgemeinzustand (somatisch vorgealterter Zustand; psychischer Abbau).

Gefäßveränderungen des Augenhintergrundes (Fundus hypertonicus; degenerative Gefäßalterationen).

Pectanginöse Anfallserscheinungen.

Röntgenologisch faßbare Arteriosklerosemanifestationen an Herz und Aorta (pathol.röntgenol.Brustaorta; pathol.röntgenol.Herzkonfiguration).

Labile und fixierte arterielle Hypertension.

Zeichen der Gefäßocclusion (Pulsausfälle bzw. oszillographisch registrierte Veränderungen).

Elektrokardiographisch faßbare Veränderungen (Myokardinfarktzeichen, Erregungsausbreitungs- und Erregungsrückbildungsstörungen).

Für die rechnerische Beurteilung und graphische Darstellung ist es zweckmäßig, die Ausprägung möglicherweise vorhandener Arteriosklerosemanifestationen folgendermaßen zu definieren:

- 1 = "Arteriosklerose klinisch nicht sicher faßbar",
- 2 = "klinisch wahrscheinliche Arteriosklerosemanifestation" und
- 3 = "klinisch gesicherte Arteriosklerose".

Sind drei und mehr der obengenannten Arteriosklerosemerkmale vorhanden, kommt dem betreffenden Fall die Wertigkeit 2 zu, bei weniger als drei Merkmalen die Wertigkeit 1. Als eindeutig für Arteriosklerose determinierend gelten die Merkmale "pathologisches Oszillogramm", "pathologische Pulsausfälle" und "EKG-Infarktzeichen", denen, auch wenn sie alleine vorkommen, die Wertigkeit 3 zufällt. Auch hier sei auf die Problematik einer solchen Einteilung hingewiesen.

Insgesamt wurden 184 klinische Daten, worunter sich neben anamnestischen und Befundkriterien auch zahlreiche Stoffwechseldaten befinden, aus Krankenblättern in Erhebungsbogen zur statistischen Auswertung erfaßt. Im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit wurden 7 bevorzugt interessierende Daten korrelationsstatistisch ausgewertet, wobei neben den bereits genannten - Tolbutamidtestresultat (T_3 -Wert), Gewichtsindex, graduelle Leberparenchymverfet-

tung und Grad der Arteriosklerosemanifestation - noch das Lebensalter und Serumeiweißelektrophoresewerte (α_2 - und β -Globuline) berücksichtigt wurden.

C MATHEMATISCH-STATISTISCHE METHODIK

1. Die Regressions- und Korrelationsstatistik und die Beurteilung des Korrelationskoeffizienten

Um eine Beurteilung von Zusammenhängen der oben aufgeführten Angaben vornehmen zu können, bedient man sich am zweckmäßigsten der Korrelationsrechnung, und zwar, wenn wie hier eine Erscheinung möglicherweise von mehr als zwei Variablen abhängig ist, der partiellen Korrelation. Die Korrelations- und Regressionsstatistik befaßt sich mit den Beziehungen zwischen zwei oder mehr Reihen von Zahlen, die von den gleichen Argumenten abhängig sind, wobei diese Beziehungen entweder als gegenseitige betrachtet werden können oder als Ausdruck einer einseitigen Abhängigkeit des Verlaufs einer Reihe von demjenigen einer anderen oder demjenigen mehrerer anderer zugleich (70). Man erhält hiermit ein in Zahlen ausdrückbares Maß des Zusammenhanges zwischen den betrachteten Merkmalen. Die Zuverlässigkeit einer Folge wird um so genauer, je mehr Ursachen hierbei berücksichtigt werden. Der Korrelationskoeffizient r ist somit der mathematische Ausdruck für die Schärfe des Zusammengehens zweier Symptome. Seine Berechnung beruht auf der Verwendung der Produkte der Abweichungen beider Zahlen von je ihrem arithmetischen Mittel ($\bar{x}$ bzw. $\bar{y}$), wie es von BRAVAIS vorgeschlagen und von PEARSON durch Einführung eines gut geeigneten Nenners in die endgültige Form gebracht wurde (70).

Die Formel für den Korrelationskoeffizienten lautet somit:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{(\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2)(\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2)}}$$

Hierbei bedeuten x und y die zahlenmäßig ausgedrückten beiden Merkmale, z.B. x den Gewichtsindex und y das Tolbutamidtest-Resultat.

Der Korrelationskoeffizient kann sich zwischen $+1$ und -1 bewegen. Ist $r = 0$,

bestehen keine bzw. keine linearen Zusammenhänge zwischen zwei in Korrelation gesetzten Reihen. Die Schärfe des Zusammengehens und mithin die wahrscheinliche Abhängigkeit zweier Merkmale voneinander wird um so größer, je mehr sich der Koeffizient r der Zahl ± 1 nähert. Ein negativer Koeffizient bedeutet, daß zwischen zwei in Korrelation gesetzten Reihen eine umgekehrte Proportionalität besteht.

In der Medizin hat man es vorwiegend mit stochastischen Zusammenhängen zu tun, wobei die einzelnen Wertepaare in einem Punktschwarm dargestellt, im Gegensatz zu einem zufälligen, also aleatorischen Zusammenhang, eine deutliche Richtungstendenz erkennen lassen, ohne daß eine Funktion im streng mathematischen Sinne vorliegt. Mit Hilfe der Null-Hypothese wird der Korrelationskoeffizient auf Signifikanz geprüft, d.h. es wird die Wahrscheinlichkeit festgestellt für die Annahme, daß der anhand der Ergebnisse errechnete Korrelationskoeffizient die zufällige Abweichung eines wahren Korrelationskoeffizienten mit dem Wert 0 sei.

Wir betrachten ein Ergebnis als "statistisch signifikant" oder als "statistisch gesichert", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) kleiner oder gleich 1% ($P \leq 1\%$) ist, d.h. wenn in höchstens 1% die Null-Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft. Wir bezeichnen ein Resultat als "statistisch auffällig", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 1%, aber gleich oder kleiner als 5% ($1\% < P \leq 5\%$) ist. Ein Ergebnis gilt als statistisch nicht gesichert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit über 5% ($P > 5\%$) liegt.

2. Die Bedeutung der partiellen Korrelation

Eine Korrelation zwischen zwei Größen kann auch durch den gemeinsamen Zusammenhang mit anderen Größen vorgetäuscht werden. Dieser Einfluß läßt sich mittels der partiellen Korrelation ausschalten. Hat man es also mit mehreren Reihen von Variablen zu tun (wie im vorliegenden Falle mit 7), die eine kausale Beziehung vermuten lassen, dann ist der sog. partielle Korrelationskoeffizient ein Maß für den Zusammenhang zwischen je zwei Größen unter Konstanthaltung der restlichen. Während man früher durch die Versuchsanordnung möglichst viele Variable konstant hielt, um den Zusammenhang zwischen zwei Veränderlichen untersuchen zu können, ist man mit der erweiterten Korrelationsrechnung in der Lage, dieses Ziel auf rechnerischem Wege zu erreichen. Es spielt keine Rolle, wenn bei den einzelnen Fällen im Kollektiv die verschiedenen Faktoren in beliebiger Größe und Kombination vorhanden sind (120).

Der partielle Korrelationskoeffizient für die Straffheit des Zusammenhanges zwischen x und y unter Ausschaltung des Einflusses von z wird mit $r_{xy.z}$ bezeichnet. Zu seiner Ermittlung muß man die drei einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den drei Variablen bereits kennen, und die mathematische Ableitung ergibt:

$$r_{xy.z} = \frac{r_{xy} - r_{xz} r_{yz}}{\sqrt{(1 - r_{xz}^2)(1 - r_{yz}^2)}}$$

Der Korrelationskoeffizient $r_{xy.z}$ ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen x und y bei Konstanthaltung von z, d.h. er entspricht dem Wert, der sich aus der xy-Korrelation in einem Kollektiv von Fällen mit gleichem z ergeben würde.

Die Formeln für $r_{xz.y}$ und $r_{yz.x}$ werden völlig analog gebildet. Der Rechenaufwand wird bei der Konstanthaltung mehrerer Faktoren recht erheblich. Wenn wie hier 5 Faktoren konstant bleiben sollen, beträgt die Zahl der dazu vorher auszurechnenden Korrelationen $3^5 = 243$. Um den umständlichen Rechengang unter mehrfacher Anwendung der gleichen Formel durch iteratives Einsetzen partieller Korrelationskoeffizienten zu vermeiden, wurde in den "Graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" von KOLLER (116) die Tafel 12 zur Berechnung partieller Korrelationskoeffizienten verwendet. Die Berechnung der einfachen Korrelationskoeffizienten wurde mit der IBM 70/90 im Deutschen Rechenzentrum in Darmstadt vorgenommen.

Die Prüfung auf Signifikanz von partiellen Korrelationskoeffizienten erfolgt im Prinzip wie die von einfachen Korrelationskoeffizienten. Bei der Berechnung der Freiheitsgrade wird jedoch zusätzlich die Zahl der konstant gehaltenen Variablen vom Freiheitsgrad abgezogen.

D UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Zwischen sämtlichen 21 Wertepaaren wurden partielle Korrelationskoeffizienten unter Konstanthaltung von 5 Variablen errechnet. Die Korrelationskoeffizienten wurden auf Signifikanz geprüft. Die dabei gewonnenen Resultate sind aus der folgenden Aufstellung zu entnehmen.

Korrelationsstatistisch gesicherte Beziehungen ließen sich zwischen folgenden bevorzugt interessierenden Merkmalen nachweisen ($P < 1\%$):

- | | |
|--|---|
| 1. Tolbutamidtest-Resultat | - Gewichtsindex (Abb.6) |
| 2. Tolbutamidtest-Resultat | - quantitatives Ausmaß der Leberparenchymverfettung (Abb.7) |
| 3. Quantifizierbare Leberparenchymverfettung | - Gewichtsindex (Abb.8) |
| 4. Lebensalter | - Tolbutamidtest-Resultat (Abb.9) |

Statistisch auffällige Beziehungen ($P \leq 5\%$) fanden sich zwischen:

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Arteriosklerosemanifestation | - pathol.Tolbutamidtest-Resultat (Abb.12) |
| 2. Arteriosklerosemanifestation | - α_2 -Globulinfraktion des Serum-eiweißes (Abb.10) |
| 3. Arteriosklerosemanifestation | - β -Globulinfraktion des Serum-eiweißes (Abb.11) |

Folgende Korrelationen waren nicht zu sichern:

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Arteriosklerosemanifestation | - quantifizierbare Leberparenchymverfettung (Abb.13) |
| 2. Arteriosklerosemanifestation | - Gewichtsindex (Abb.14) |
| 3. Lebensalter | - Gewichtsindex |
| 4. Lebensalter | - graduelle Leberparenchymverfettung |
| 5. Tolbutamidtest-Resultat | - α_2 -Globulinfraktion des Serum-eiweißes (Abb.15) |
| 6. Tolbutamidtest-Resultat | - β -Globulinfraktion des Serum-eiweißes (Abb.16) |

Die Werte sowohl der einfachen als auch der partiellen Korrelationskoeffizienten (nach Konstanthaltung von 5 Variablen) sind aus Abb.2 und 3 ersichtlich. Abb.2

	Tolbutamid-Test-Resultate	α_2 -Globuline	β -Globuline	Arteriosklerose	Leberverfettungsgrad	Alter	Gewichtsindex
Tolbutamia-Test-Resultate	1,00						
α_2-Globuline	0,15	1,00					
β-Globuline	0,28	0,46	1,00				
Arteriosklerose	0,29	0,32	0,32	1,00			
Leberverfettungsgrad	0,43	0,03	0,27	0,10	1,00		
Alter	0,23	0,14	0,10	0,44	0,03	1,00	
Gewichtsindex	0,46	0,03	0,32	0,07	0,41	-0,02	1,00

Abb. 2 Korrelationsmatrix der einfachen Korrelationskoeffizienten sämtlicher Kombinationen von Tolbutamidtest-Resultat, Arteriosklerosemanifestation, gradueller Leberparenchymverfettung, Lebensalter, Gewichtsindex, α_2 - und β -Globulinen.

	Tolbutamid-Test-Resultate	α_2 -Globuline	β -Globuline	Arteriosklerose	Leberverfettungsgrad	Alter	Gewichtsindex
Tolbutamid-Test-Resultate	1,00						
α_2-Globuline	0,06	1,00					
β-Globuline	0,01	0,41	1,00				
Arteriosklerose	0,17	0,18	0,18	1,00			
Leberverfettungsgrad	0,27	-0,11	0,14	-0,08	1,00		
Alter	0,19	-0,01	-0,07	0,39	0,08	1,00	
Gewichtsindex	0,34	-0,08	0,21	0,01	0,23	-0,10	1,00

Abb. 3 Korrelationsmatrix der partiellen Korrelationskoeffizienten sämtlicher Kombinationen von Tolbutamidtest-Resultat, Arteriosklerosemanifestation, gradueller Leberparenchymverfettung, Lebensalter, Gewichtsindex, α_2 - und β -Globulinen.

gibt die Korrelationsmatrix der einfachen und Abb.3 die Korrelationsmatrix der partiellen Korrelationskoeffizienten wieder.

Die Gegenüberstellung der einfachen und partiellen Korrelationskoeffizienten entsprechender Merkmalspaare ergibt teilweise recht bemerkenswerte Abweichungen.

Unter Berücksichtigung der durch selektives Ausschalten verschiedener Variabler gewonnenen Zwischenkorrelationen zeigt sich beispielsweise, daß die Signifikanz der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Ergebnis (T_3 -Wert) und Arteriosklerosemanifestation mit einem einfachen Korrelationskoeffizienten von 0,29 in dieser Höhe durch den gemeinsamen Zusammenhang mit dem Lebensalter vorgetäuscht wird. Nicht unerheblich ist ferner die Einflußnahme der β -Globulinfraktion des Serumeiweißes. Unter Konstanzhaltung dieser beiden Kriterien beträgt der Korrelationskoeffizient lediglich 0,14, nach Ausschaltung des Einflusses sämtlicher 5 Variabler 0,17, womit er bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% noch über dem geforderten Zufallshöchstwert von 0,138 liegt.

Die Korrelation zwischen T_3 -Wert und β -Globulinfraktion des Serumeiweißes wird wesentlich beeinflusst durch die gemeinsame Beziehung zum Gewichtsindex und zur Leberparenchymverfettung. Bei Konstanzhaltung eines dieser beiden Faktoren geht die Signifikanz der Korrelation bereits verloren. Bedeutend ist auch die Einflußnahme der Arteriosklerose, während bei Konstanzhaltung der übrigen Größen nur unerhebliche Veränderungen des T_3 -Wert- β -Globulin-koeffizienten erzielt werden. Beträgt der einfache Korrelationskoeffizient noch 0,28, so beläuft er sich unter Eliminierung der Einflußnahme von Gewichtsindex und Arteriosklerose auf nur 0,07.

Auch die Korrelation zwischen Leberverfettungsgrad und β -Globulinfraktion mit einem einfachen Korrelationskoeffizienten von 0,27 war gesichert, aber die entsprechende partielle Korrelation nicht. Ein Vergleich der Korrelationsmatrix der einfachen und entsprechenden partiellen Korrelationskoeffizienten kann mit der Abb. 2 und 3 vorgenommen werden. Die Ergebnisse der Signifikanz der partiellen Korrelation sind in Abb.4 wiedergegeben.

Insgesamt lassen sich diese Korrelationen in Form einer Hexaederfigur veranschaulichen (Abb.5). Die schematische Stereodarstellung der Beziehungen zwischen den untersuchten Größen gibt die gesicherten Korrelationen ($P < 1\%$) mit durchgezogenen, die statistisch auffälligen mit strich-punktierten und die nicht gesicherten mit unterbrochenen Linien wieder.

Man sieht die oben erwähnten statistisch auffälligen bzw. gesicherten Beziehungen zwischen Arterioskleroseausprägung und pathologischen Tolbutamidtest-Resultaten sowie zunehmendem Lebensalter. Auch Gewichtsindex und Tolbutamidtestausfall sowie graduelle Leberparenchymverfettung und Tolbutamidtest-Resultat sind direkt korreliert, während Zusammenhänge zwischen Arteriosklerosemanifestation und Gewichtsindex sowie quantifizierbarem Leberverfettungsgrad nicht nachzuweisen waren (s. Abb. 5).

E DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die vorliegenden Untersuchungen stützen die Annahme, daß Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei der polyätiologischen Entstehung von Arteriosklerosemanifestationen partiell eine determinierende Bedeutung zukommt. Die bei Arteriosklerotikern gehäuft gefundenen pathologischen Tolbutamidtestausfälle stehen in Einklang mit Beobachtungen anderer Autoren, wonach bei Arteriosklerotikern vermehrt subklinische Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel gefunden werden (21, 139, 228, 230). Während beim manifesten Diabetes mit seiner voll ausgeprägten Symptomatik über die recht erheblichen Störungen im Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiß- und Mineralhaushalt zahlreiche Erklärungsmöglichkeiten arteriosklerotischer Gefäßschäden abgeleitet werden können, muß diskutiert werden, ob die häufige diabetessuspekte Stoffwechselsituation des Arteriosklerotikers nicht vielleicht Ausdruck eines beiden Krankheitsbildern gemeinsamen fakultativen Kausalfaktors ist. Ein gemeinsames ätiologisches Prinzip ist beispielsweise in den Befunden von VALLANCE-OWEN und ASHTON (225) gegeben, die auch bei nichtdiabetischen Koronarkranken Insulinantagonisten (Synalbuminfaktor) vermehrt nachweisen konnten. Diese Substanzen finden auf Grund der Bestimmung der insulinartigen Aktivität des Serums und der Immuninsulin-Methoden in der Pathogenese des Diabetes mellitus in steigendem Maße Beachtung.

Eine Hemmung des endogenen Insulineffektes durch in pathologischem Ausmaß manifestiertes Fettgewebe mit partieller Insulinresistenz könnte die Entwicklung passagerer oder permanenter diabetischer Zustände bei Arteriosklerosekranken mit Übergewicht erklären.

Die Ansicht MOHNIKES (148), daß der von ihm beschriebenen typischen Eiweißkonstellation bei diabetischer Angiopathie, wobei vor allem die erhöht gefundene kohlenhydrathaltige Eiweißfraktion (α_2 -Globuline) sowohl differential-

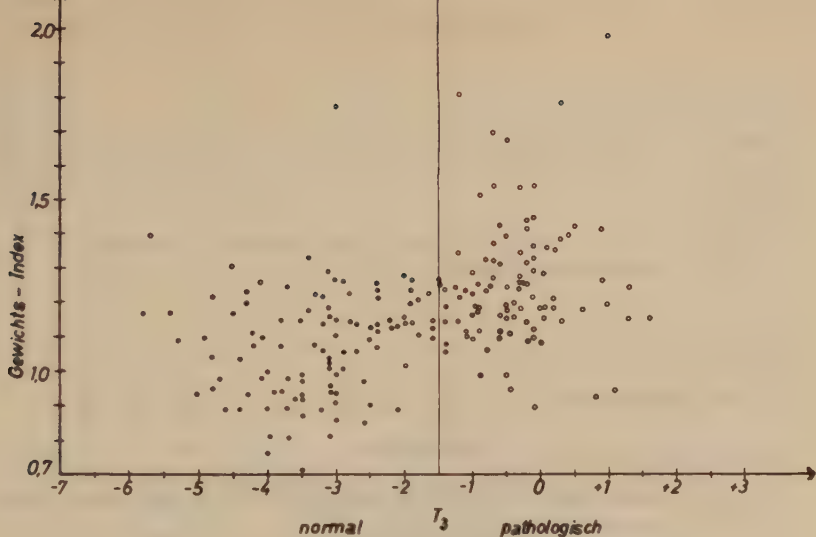


Abb. 6 Darstellung der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Resultat und Gewichtsindex.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen normalen und pathologischen T_3 -Werten bei - 1,5).
 Ordinate: Gewichtsindex

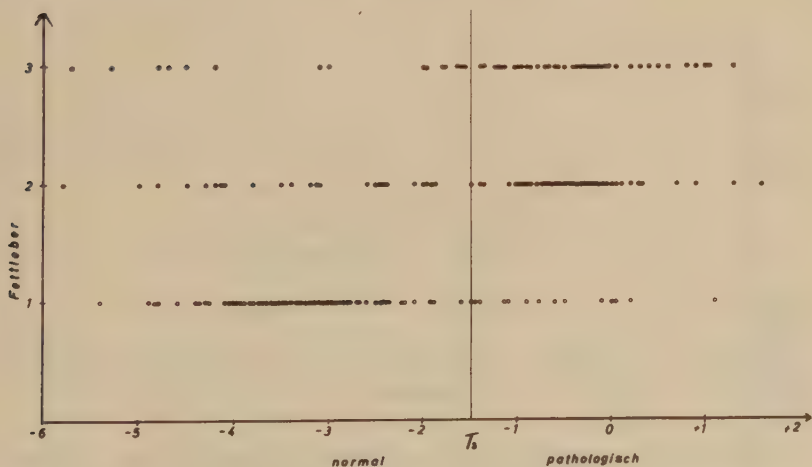


Abb. 7 Darstellung der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Resultat und gradueller Leberparenchymverfettung.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen normalen und pathologischen T_3 -Werten bei - 1,5).
 Ordinate: Fettleber (quantitativ)
 1 = keine bis leichte Leberparenchymverfettung
 2 = Fettleber mittelschweren Grades
 3 = massive Fettleber

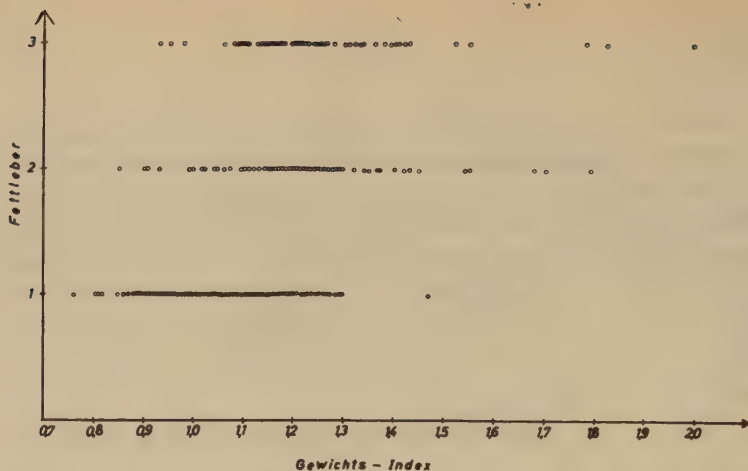


Abb. 8 Darstellung der Korrelation zwischen Gewichts-Index und gradueller Leberparenchymverfettung.

Abszisse: Gewichts-Index

Ordinate: Fettleber (quantitativ)

1 = keine bis leichte Leberparenchymverfettung

2 = Fettleber mittelschweren Grades

3 = massive Fettleber

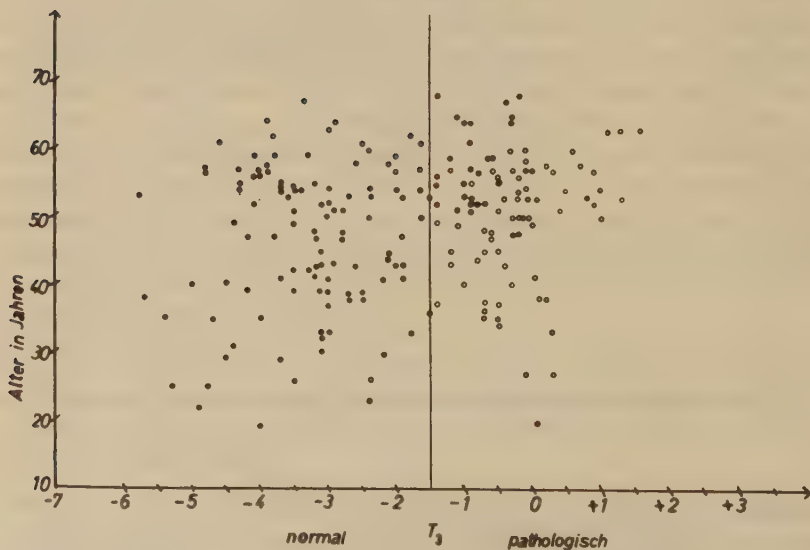


Abb. 9 Darstellung der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Resultat und Lebensalter.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen normalen und pathologischen T_3 -Werten bei - 1,5).

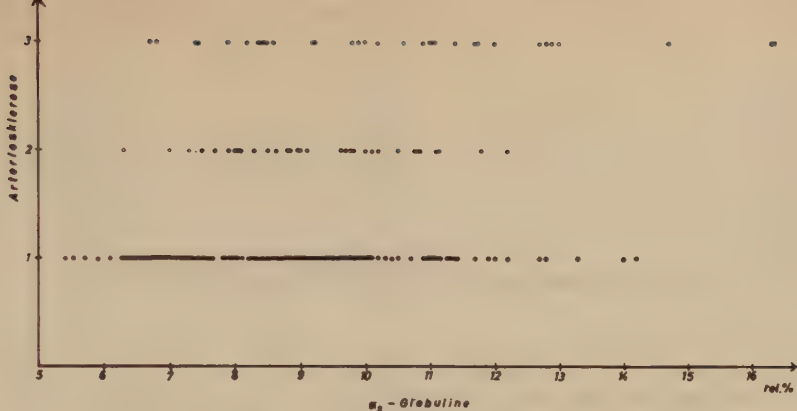


Abb. 10 Darstellung der Korrelation zwischen Arteriosklerosemanifestation und β -Globulinfraktion des Serumeiweißes.

Abszisse: β -Globuline (rel.%)

Ordinate: Arteriosklerosemanifestation

1 = Arteriosklerose klinisch nicht faßbar

2 = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerosemanifestation

3 = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation

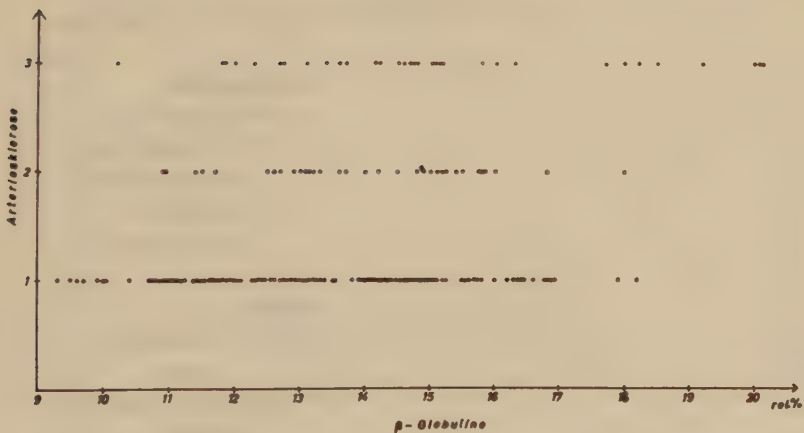


Abb. 11 Darstellung der Korrelation zwischen Arteriosklerosemanifestation und β -Globulinfraktion des Serumeiweißes.

Abszisse: β -Globuline (rel.%)

Ordinate: Arteriosklerosemanifestation

1 = Arteriosklerose klinisch nicht faßbar

2 = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerosemanifestation

3 = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation

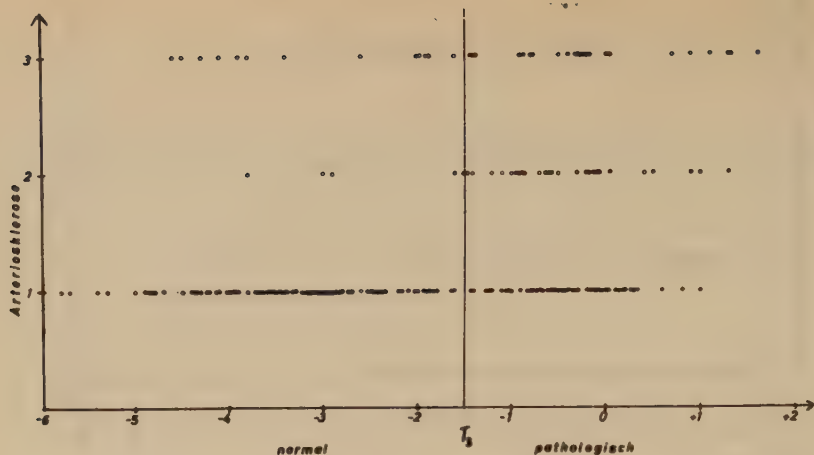


Abb. 12 Darstellung der Korrelation zwischen Arteriosklerosemanifestation und Tolbutamidtest-Resultat.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen normalen und pathologischen T_3 -Werten bei - 1,5).

Ordinate: Arteriosklerosemanifestation

- 1 = Arteriosklerose klinisch nicht faßbar
- 2 = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerose-manifestation
- 3 = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation

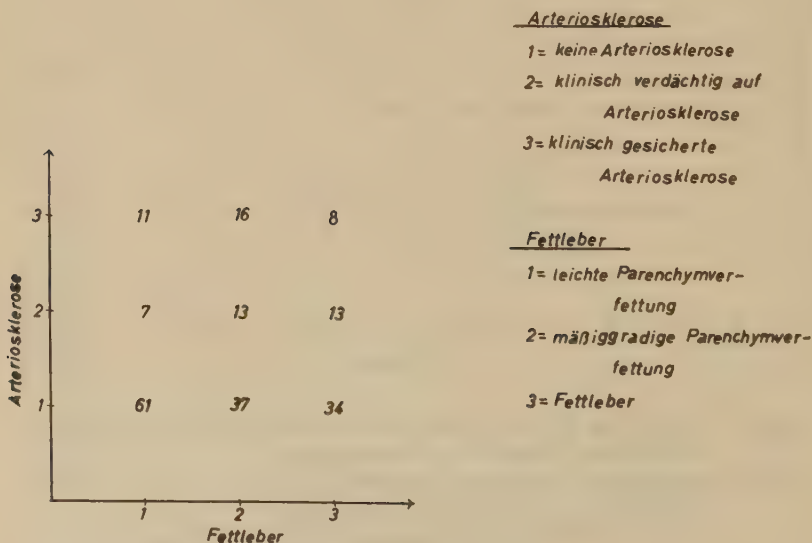


Abb. 13 Vierfeldertafel zur Demonstration der Korrelation zwischen Arterioskleroseausprägung und gradueller Leberparenchymverfettung.

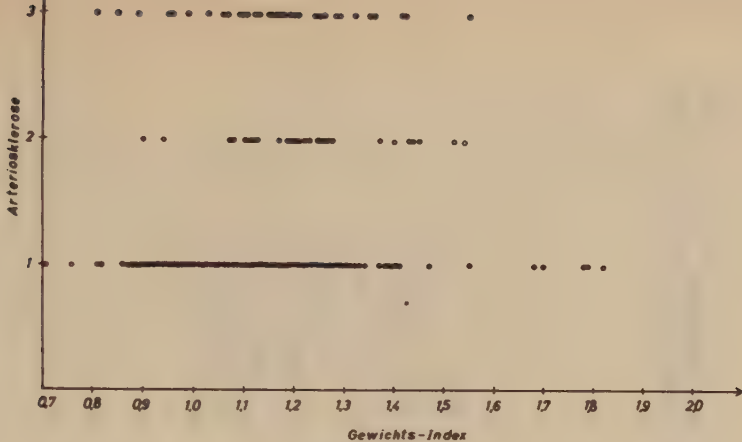


Abb. 14 Darstellung der Korrelation zwischen Arteriosklerosemanifestation und Gewichtsindex.

Abszisse: Gewichts-Index

Ordinate: 1 = Arteriosklerose klinisch nicht faßbar

2 = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerose-
manifestation

3 = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation

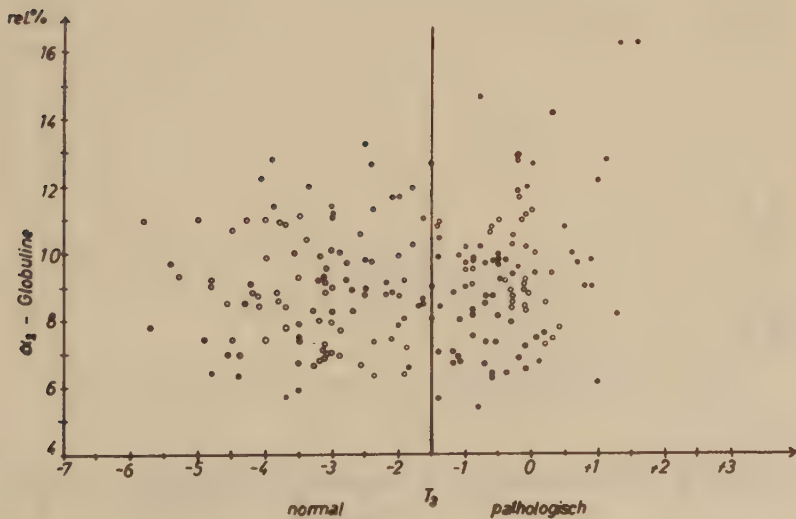


Abb. 15 Darstellung der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Resultat und α_2 -Globulinfraktion des Serumeiweißes.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen
normalen und pathologischen T_3 -Werten bei - 1,5).

Ordinate: α_2 -Globuline (rel.%)

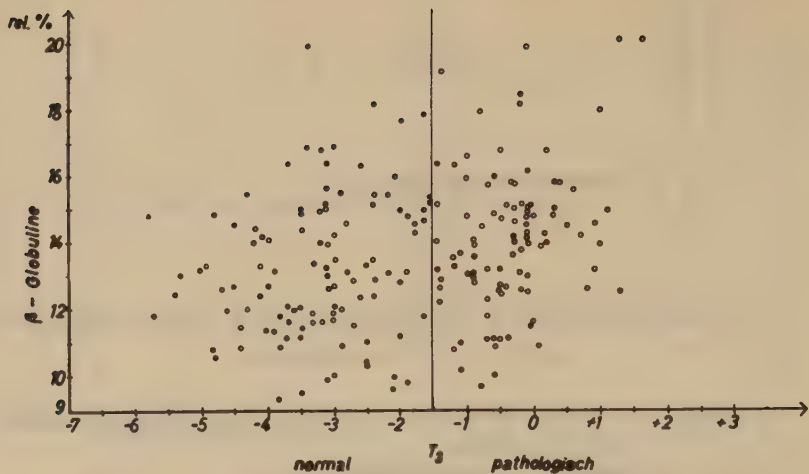


Abb. 16

Darstellung der Korrelation zwischen Tolbutamidtest-Resultat und β -Globulinfraktion des Serumeiweißes.

Abszisse: Tolbutamidtest-Resultat (T_3) (Trenngerade zwischen normalen und pathologischen T_3 -Werten bei -1,5).

Ordinate: β -Globuline (rel.%)

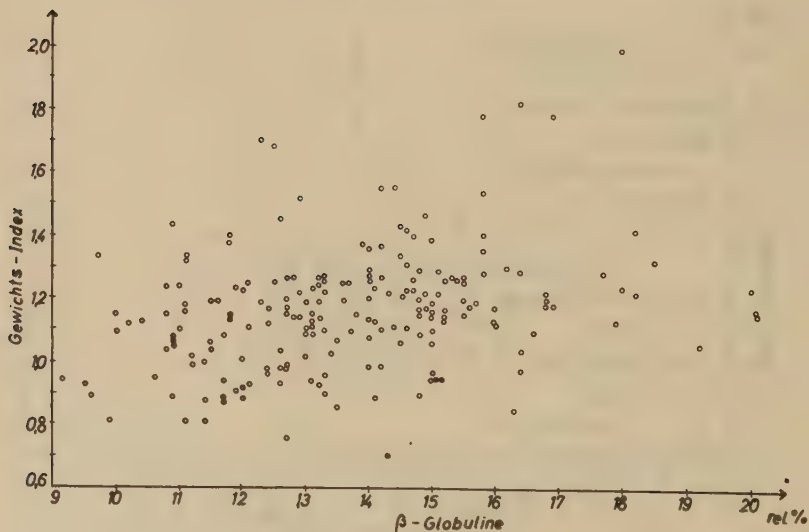


Abb. 17

Darstellung der Korrelation zwischen Gewichtsindex und β -Globulinfraktion des Serumeiweißes.

Abszisse: β -Globuline (rel.%)

Ordinate: Gewichts-Index

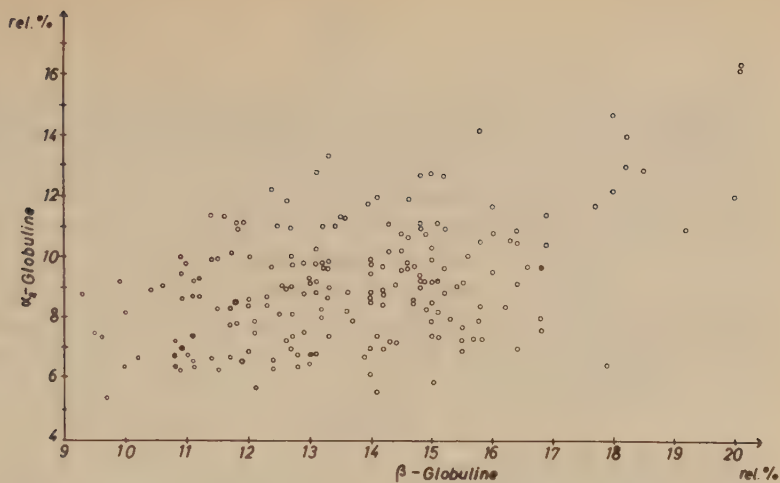


Abb. 18 Darstellung der Korrelation zwischen α_2 - und β -Globulinfraktion des Serumweißes.

Abszisse: β -Globuline (rel.%)

Ordinate: α_2 -Globuline (rel.%)

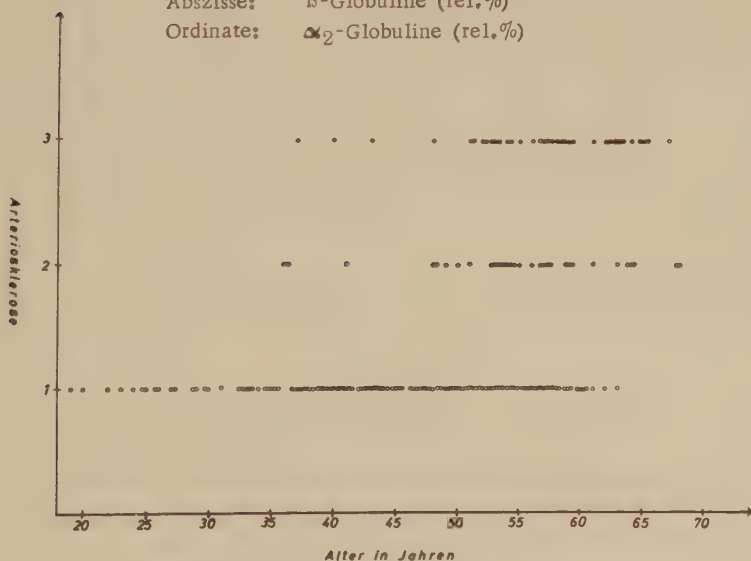


Abb. 19 Darstellung der Korrelation zwischen Lebensalter und Arteriosklerosemanifestation.

Abszisse: Alter in Jahren

Ordinate: Arteriosklerosemanifestation

1 = Arteriosklerose klinisch nicht faßbar

2 = Klinisch wahrscheinliche Arteriosklerosemanifestation

3 = Klinisch sichere Arteriosklerosemanifestation

diagnostisch als auch prämonitorisch bedeutsam sein soll, eine primäre Rolle bei der Angiopathieentstehung zukomme, konnte durch die hier ermittelten Ergebnisse nicht interpretiert werden. Während Arterioskleroseausprägung und der prozentuale Anteil der α_2 - und β -Globuline am Serumgesamteiweiß direkt korreliert waren, wobei beide Fraktionen ein gleichsinniges Verhalten zeigten, ließen sich den durch pathologische Tolbutamidtestausfälle charakterisierten latent-diabetischen Stoffwechselsituationen keine sicheren Serumeiweißveränderungen zuordnen. Es wurde also weniger eine diabetesspezifische Serumeiweißveränderung ermittelt, als vielmehr ein Konstellationstyp, wie er für die allgemeine Arteriosklerose kennzeichnend ist mit Vermehrung des β -Lipoproteidanteils und des α_2 -Globulins (227).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Serumeiweißveränderungen und einer gestörten Leberfunktion in Form einer Parenchymverfettung konnte nicht aufgezeigt werden. Dagegen fand sich eine gesicherte Beziehung des Tolbutamidtest-Resultats zum Gewichtsindex und zum quantitativen Ausmaß der Leberparenchymverfettung. Auf Grund der Feststellung einer unterschiedlichen Aktivität des Insulins am Rattendiaphragma und am Epididymisfettgewebe und entsprechend auf den Diabetiker vom "maturity-onset"-Typ übertragbarer erniedrigter insulinähnlicher Wirksamkeit am quergestreiften Muskel und übernormal hoher Wirksamkeit am Fettgewebe kann man daher die bei latenten Diabetikern gefundene überzufällige Häufung von ausgeprägter Fettleibigkeit und massiver Leberparenchymverfettung als gemeinsame Folge einer dissoziierten Insulininhibition mit erhaltener partieller Insulinwirksamkeit am Fettgewebe und der dadurch bedingten fördernden Wirkung auf die Lipogenese deuten (131, 190, 224). Demnach ist es naheliegend, die latent-diabetische Stoffwechsellage als Bindeglied zwischen Ausmaß der Fettleber und der Fettleibigkeit anzusehen.

Inwieweit es sich bei der Fettlebermanifestation und der Adipositas mit Kohlenhydrattoleranzstörung um genetisch determinierte subklinische diabetische Zustände handelt, ist im Einzelfalle schwer zu entscheiden; Leberparenchymverfettungen durch Mastfettsucht, die vielfach von metabolischen Störungen begleitet sind, haben sich häufig als ebenso reversibel erwiesen wie die latenten Kohlenhydratstoffwechselstörungen des Fettleibigen nach entsprechender Gewichtsreduktion (39).

Die klinische Relevanz der objektivierten Korrelationen zwischen Arterioskleroseausprägung, Kohlenhydrattoleranzstörung, Leberverfettung, Alter und Körpergewicht kann ebenso wie die kausal-pathogenetische Bedeutung nur durch

langfristige prospektive Untersuchungsreihen, wie sie z.B. mit der Framingham-Studie und den Studien an großen Bevölkerungskollektiven der American Heart Association begonnen worden sind, aufgeklärt werden.

F ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde über die Anwendung des Kalküls der partiellen Korrelation bei der Auswertung klinischer Daten berichtet. Bei den korrelationsstatistischen Untersuchungen über Arteriosklerosemanifestationen, latent-diabetische Zustände - definiert durch pathologische Tolbutamidtest-Ausfälle -, Übergewichtigkeit sowie graduelle Ausprägung von Leberparenchymverfettung und Serumeiweißelektrophoresewerte konnten unterschiedliche Beziehungen dieser Größen untereinander ermittelt werden. Während Arteriosklerose, Leberparenchymverfettung und Übergewichtigkeit eng mit den durch pathologische Tolbutamidtest-Resultate charakterisierten Kohlenhydratstoffwechselstörungen korreliert waren, ließen sich Beziehungen zwischen Arteriosklerosemanifestation und Leberparenchymverfettung, Gewichtsindex und Arterioskleroseausprägung sowie pathologischen Tolbutamidtest-Ausfalls und α_2 - bzw. β -Globulinfraktionsveränderungen des Serumeiweißes nicht nachweisen. Die Korrelationskoeffizienten sämtlicher Wertepaare wurden tabellarisch erfaßt und die Beziehungen der bevorzugt interessierenden Größen mit Hilfe einer Hexaederdarstellung veranschaulicht.

Die Bedeutung der bei Arteriosklerotikern häufig erhöht gefundenen Immunoinsulinspiegel (IMI) und Plasmainsulin-Inhibitoren sowie deren pathogenetische Rolle als Teilfaktor der Angiopathieentstehung wurden diskutiert. Ferner wurde die klinische Syntropie von primär metabolischer Leberverfettung, Fettleibigkeit und latent-diabetischer Stoffwechselstörung als Folge einer dissoziierten Insulininhibition mit pathogener partieller Insulinwirksamkeit am Fettgewebe zu interpretieren versucht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adlersberg, D.: Angiopathy in diabetes: Biochemistry and Pathophysiology with special reference to lipid metabolism.
III. Kongr. Internat. Diab. Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S. 61.
2. Adlersberg, D.: Obesity, fat, metabolism and diabetes.
Diabetes, N.Y. 7 (1958), S. 236.
3. Allen, A.C.: So-called intercapillary glomerulosclerosis-lesion associated with diabetes mellitus; morphogenesis and significance.
Arch. Path. (Chicago) 32 (1941), S. 33-51.
4. Antoniadou, H.N., Gunderson, K., Beigelman, P.M., Pyle, H.M., Bougas, J.A.: Studies on the state, transport and regulation of insulin in human blood.
Diabetes, N.Y. 11 (1962), S. 261.
5. Arendt, E.C., Pattee, C.J.: Studies on obesity. I. The insulin glucose tolerance curve.
J. Clin. Endocr., Springfield 16 (1956), S. 367.
6. Ashton, N.: Injection of retinal vascular system in enucleated eye in diabetic retinopathy.
Brit. J. Ophth. 34 (1950), S. 38-41.
7. Bahner, F.: Über die Ursachen der Fettleibigkeit.
Internist 5 (1964), S. 152.
8. Baier, H., Rother, F., Bauer, H., Knick, B.: Leberbiontische Befunde bei verschiedenen Formen von Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), S. 89.
9. Ballantyne, J.: New-formed vessels in the fundus oculi.
Acta med. Sect. Ophth. 21 (1947), S. 4.
10. Bansi, H.W., Ziegler, J., Meyer-Fleming, A.: Die Häufung der Herzinfarkte seit 1948.
Med. Klin. 15 (1953), S. 487.
11. Bárány, F.R.: Abnormal vascular reactions in diabetes mellitus. A clinical physiological study.
Acta med. Scand. Suppl. 304 (1955), S. 129.

12. Bearn, A.G., Billing, B.H., Sherlock, Sh.: Response of the liver to insulin; hepatic vein catheterization studies in man. Hormonal factors in carbohydrate metabolism.
Ciba Found. "Colloquia on Endocrinology" 6 (1953), S.250.
13. Becker, B.: Diabetic retinopathy.
Ann.Intern.Med. 37 (1952), S.273.
14. Becker, B., Maengwyn-Davies, G.D., Rosen, D., Friedenwald, J.S.:
The role of adrenal cortex and Vit. B 12 in diabetic retinopathy.
Am.J.Ophth. 38 (1954), S.53.
15. Beek, van C.C.: Embryopathia diabetica und die Diagnostik des mütterlichen Diabetes mellitus mittels Sektion des totgeborenen Kindes.
3.Sympos.Dtsch.Ges.Endokrinol. (Bonn 1955), Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956, S.124.
16. Bell, E.T.: The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus.
Diabetes, N.Y. 4 (1955), S.435.
17. Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit.
Stuttgart 1963, S.38.
18. Block, W.J., Crumacker, E.L., Dry, T.J.: Prognosis of angina pectoris.
J.Amer.Med.Ass. 150 (1952), S.259.
19. Böck, J., Greif, St., Moro, E.: Untersuchungen über die Leberfunktion bei Diabetikern mit Retinopathie und Proteinurie.
Wien.klin.Wschr. 64 (1952), S.932.
20. Böhle, E., Biegler, R., Hohnbaum, G.: Über die Beziehungen zwischen Blutfettvermehrung, Konstitution und Lebensalter bei Arteriosklerosekranken.
Medizinische 1958, S.664-670.
21. Böhle, E., Schrade, W.: Über latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern.
Münch.med.Wschr. 102 (1960), S.565.
22. Boulin, R., Rambert, P.: Résultats obtenus par d'emploi du BZ 55 chez 200 malades.
III.Kongr.Internat.Diab.Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S.380.

23. Braunsteiner, H., Di Pauli, R., Sailer, S., Sandhofer, F.:
Myokardinfarkt und latent-diabetische Stoffwechsellaage.
Klin. Wschr. 43 (1965), S. 585.
24. Bredt, H.: Persönliche Mitteilungen 1964.
25. Brobeck, J. R., Tepperman, J., Long, C. N. H.: Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat.
Yale J. Biol. 15 (1943), S. 893.
26. Brüning, E. J.: Histomorphologische und histochemische Untersuchungen zur sog. Angiopathia diabetica.
Zbl. Allg. Path. 94 (1955), S. 162.
27. Bürger, M.: Angiopathia diabetica.
Stuttgart 1954, S. 5.
28. - S. 47.
29. - S. 34.
30. Camerini-Dávalos, R. A., Caulfield, J. B., Rees, S. B., Lozano-Castaneda, O., Naljian, S., Marble, A.: Preliminary observations on subjects with prediabetes.
Diabetes, N. Y. 12 (1963), S. 508.
31. Cammidge, P. J.: Diabetes mellitus and heredity.
Brit. Med. J. 2 (1928), S. 38.
32. Canessa, J., Lopez, R., Veliente, S., Garcia de los Rois, M., Vallejos, J., Ferrer, E.: Investigation of the prediabetic status in obese subjects by comparing the glucose tolerance test and the glycemic curve after administration of intravenous tolbutamide.
4^o Congr. Fédérat. Internat. Diabète, Vol. 1, Genève 1961, S. 221.
33. Catsch, A.: Habitus und Krankheitsdisposition, zugleich ein Beitrag zur Körperbautypologie.
Zschr. menschl. Vererb.-Konstit. lehre 25 (1941), S. 94.
34. Catsch, A.: Korrelationspathologische Untersuchungen; Konstitution und allergische Diathese.
Zschr. menschl. Vererb.-Konstit. lehre 26 (1942), S. 218-241.
35. Cazal, P.: Histopathologie du foie.
Paris 1953.

36. Christophe, J., Dragenais, Y., Mayer, J.: Increased circulating insulin-like-activity in obese hyperglycaemic mice.
Nature (London) 184 (1959), S.61.
37. Clawson, B.J., Bell, E.T.: Incidence of fatal coronary disease in non-diabetic and diabetic persons.
Arch.Path. (Chicago) 48 (1949), S.105.
38. Cohen, A.M., Shafrir, E.: Carbohydrate metabolism in myocardical infarction.
Diabetes, N.Y. 14 (1965), S.84.
39. Cohen, H.: 17-ketogenic steroid excretion in obese children before and after weight reduction.
Brit.Med.J. 1 (1958), S.686.
40. Colwell, A.R. jr., Collwell, J.A., Collwell, A.R.sr.: Intrapancreatic perfusion of the antidiabetic sulfonyl-ureas.
Metabolism, N.Y. 5 (1956), S.749.
41. Conn, J.C., Newburgh, L.H., Johnston, M.W., Sheldon, J.M.: Deranged carbohydrate metabolism in chronic infectious hepatitis.
A.M.A. Arch.Int.Med. 62 (1938), S.765.
42. Conn, J.W.: The prediabetic state in man. Definition, interpretation and implications.
Diabetes, N.Y. 7 (1958), S.347.
43. Constam, Ch.: Über die Laennecsche Leberzirrhose.
Helvet.med.acta 10 (1943), S.507.
44. Cossel, L.: Elektronenmikroskopische Befunde an den sog. Lochkernen in menschlichen Leberepithelzellen.
Frankf.Zschr.Path. 72 (1962), S.115.
45. Cossel, L.: Über elektronenmikroskopische Befunde bei diabetischer Glomerulosklerose.
Diabetische Angiopathie. I.Internat.Symp.Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S.37.
46. Creutzfeldt, W.: Klinische Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Leber.
Acta hepatosplenol. (Stuttgart) 6 (1959), S.156.

47. Creutzfeldt, W.: Wechselseitige Beziehung zwischen Leber und Diabetes.
Ärztl.Forschg., Münch.-Gräfelting 6 (1961), S.252.
48. Creutzfeldt, W.: Beziehungen zwischen Leber und Zuckerkrankheiten.
4^o Congr. Fédérat.Int.Diabète 1, Genève 1961, S.50.
49. Creutzfeldt, W., Wille, K., Kaup, H.: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), S.2189.
50. Danopoulos, E., Angelopoulos, B.: Vergleichende Untersuchungen über die Veränderung des Diabetes in den Vorkriegs-, Kriegs- und Nachkriegsjahren in Griechenland.
Klin.Wschr. 31 (1953), S.1076.
51. Daweke, H., van Landeghem, H., Bach, J., Zimmermann, H., Breitbach, A.: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas.
Klin.Wschr. 43 (1965), S.185.
52. Daweke, H., van Landeghem, H., Winkelmann, W., Bach, J.: Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve bei Altersdiabetes.
Klin.Wschr. 43 (1965), S.190.
53. Dible, J.H.: Degeneration, necrosis and fibrosis in the liver.
Brit.Med.J. 1 (1951), S.833.
54. Dillon, E.S., Trapnell, J.M.: Overweight as a contributing factor in the development of diabetes and complications.
Transact.Ass.Life Insur.Med.Dir.Amer. 35 (1951), S.280.
55. Dirr, K., Bottermann, P.: Zur Elektrophorese der Serum-Lipoproteide bei Arteriosklerose und einigen anderen Krankheitsbildern.
Klin.Wschr. 37 (1959), S.1118.
56. Ditzel, J., Sagild, U.: Morphologic and hemodynamic changes in the smaller blood vessels in diabetes mellitus.
New Engl.J.Med. 250 (1954), S.587.
57. Dublin, L.L., Marks, H.H.: Mortality among insured overweights in recent years.
Transact.Ass.Life Insur.Med.Dir.Amer. 35 (1951), S.235.

58. Ehrlich, R.M., Randle, P.J.: Serum growth hormone concentrations in diabetes mellitus.
Lancet, London 2 (1961), S.233.
59. Ejarque, P., Marble, A., Tuller, E.F.: Proteins, lipoproteins and protein-bound carbohydrates in the serums of diabetic patients.
Amer.J.Med. 27 (1959), S.221.
60. Ellenberg, M.: Diabetic nephropathy without manifest diabetes.
Diabetes, N.Y. 11 (1962), S.197-201.
61. Ellenberg, M.: Diabetic complications without manifest diabetes.
J.Am.Med.Ass. 183 (1963), S.926.
62. Embleton, D.: Glucose tolerance curves in 500 obese cases.
Brit.Med.J. 2 (1938), S.739.
63. Embleton, D., Ogilvie, R.F.: Sugar tolerance in obese subjects: Review of 65 cases.
Quart.J.Med. 28 (1935), S.345.
64. Ensink, J., Vallance-Owen, J.: Antagonism of insulin by the albumin bound "B" chain of insulin.
Diabetes, N.Y. 12 (1963), S.353.
65. Ensink, J., Coombs, G., Nydick, M., Williams, R.H.: The transport of "A" (glycyl) und "B" (phenylalanyl) chain of insulin in human serum.
Diabetes, N.Y. 12 (1963), S.355.
66. Faber, M., Lund, F.: The human aorta. Influence of obesity on the development of arteriosclerosis in the human aorta.
Arch.Path. (Chicago) 48 (1949), S.351.
67. Fajans, St.S., Conn, J.W.: Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
40^e Congr.Fédérat.Internat.Diabète, Vol.1, Genève 1961, S.167.
68. Fellows, H.H.: Studies of relatively normal obese individuals during and after dietary restrictions.
Am.J.Med.Sc. 181 (1931), S.301.
69. French, A.J., Dock, W.: Fatal coronary arteriosclerosis in young soldiers.
J.Amer.Med.Ass. 124 (1944), S.1233.

70. Freudenberg, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
Stuttgart 1962, S.149.
71. Frey, J., Kaltenbach, M.: Die gefäßbedingten Komplikationen des Diabetes mellitus.
Med.Klin. 58 (1963), S.56.
72. Friedenwald, J.S.: New approach to some problems of retinal vascular disease.
Am.J.Ophth. 32 (1949), S.487-498.
73. Fritz, J.B., Morton, J.V., Weinstein, M., Levine, R.: Studies on the mechanism of action of the sulfonylureas.
Metabolism, N.Y. 5 (1956), S.744.
74. Fuchs, U.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Kapillaren bei Langzeitdiabetikern.
Diabetische Angiopathie. I.Internat.Symp.Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S.119.
75. Garn, S.M., Gertler, M.M., Levine, S.A., White, P.D.: Body weight versus weight standards in coronary artery disease and a healthy group.
Ann.Int.Med. 34 (1951), S.1416.
76. Gofmann, J.W.: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis.
Science 111 (1950), S.166.
77. Gofmann, A., Jones, H.B., Lyon, T.P., Lindgren, F., Strisower, B., Colman, D., Herring, V.: Blood lipids and human atherosclerosis.
Circulation 5 (1952), S.119.
78. Goldenberg, S., Alex, M., Joshi, R.A., Blumenthal, H.T.: Non atheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus.
Diabetes, N.Y. 8 (1959), S.261.
79. Grant, W.C., Wassermann, F., Rodensky, P.L., Thromson, R.V.: The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis.
Ann.Int.Med. 51 (1959), S.774.
80. Gray, S.J., Hook, W., Batty, J.L.: Liver function studies in diabetes mellitus.
Ann.Int.Med. 24 (1946), S.72.

81. Gromotka, R.: Über Leberveränderungen bei allgemeiner Arteriosklerose.
Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 9 (1962), S.409.
82. Grosse-Brockhoff, F.: Die Bedeutung der Adipositas als Krankheitsursache,
ihre Therapie und Prophylaxe.
Dtsch.med.Wschr. 12 (1953), S.399.
83. Gubner, R.S.: Fatness, fat and coronary heart disease.
Nutr.Rev. 15 (1957), S.353.
84. Habicht, J.-P., Constam, Gr.R.: The intravenous tolbutamid response
test in the diagnosis of diabetes mellitus.
40Congr.Fédérat.Internat.Diabète, Vol.1, Genève 1961, S.215.
85. Hales, C.N., Kennedy, G.C.: Plasma glucose, non esterified fatty acid
and insulin concentration in hypothalamic-hyperphagic rats.
Biochem.J. 90 (1964), S.620.
86. Hales, C.N., Randle, P.J.: Effects of low carbohydrate diet and diabetes
mellitus on plasma concentration of glucose, nonesterified fatty
acids, and insulin during oral glucose-tolerance tests.
Lancet, London 1 (1963), S.790.
87. Hall, E.M., Olsen, A.Y., Davis, F.E.: Clinical and pathologic review
of 782 cases from 16.000 necropsies.
Amer.J.Path. 29 (1953), S.993.
88. Hartmann, F.: Zur Pathologie der Fettleber.
Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 10 (1963), S.3.
89. Hasselblatt, A., Schmieta, J.: Aktivierung von gebundenem Insulin durch
Tolbutamid.
Klin.Wschr. 39 (1961), S.910.
90. Hasselblatt, A.: Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Fortschr.Diabetesforschung, Stuttgart 1963, S.50.
91. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Stuttgart 1963, S.35.
92. Herman, M.V., Gorlin, R.: Premature coronary disease and the preclinic-
al diabetic state.
Am.J.Med. 38 (1965), S.481.

93. Heteny, G.: Über Arteriosklerose.
Acta Med. Acad. sc. hung. 4 (1953), S. 425-438.
94. Hevelke, G.: Angiochemische Untersuchungen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 203 (1956), S. 528.
95. Hoet, J. P.: Carbohydrate metabolism during pregnancy.
Diabetes, N. Y. 3 (1954), S. 1.
96. Holle, G.: Über Lipoidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehung zur Endaortitis.
Virchows Arch. path. Anat. 310 (1943), S. 160.
97. Hundley, J. M.: Diabetes-overweight: U. S. problems.
J. Amer. Diet. Assoc. 32 (1956), S. 418.
98. Jahnke, K., Breitbach, A.: Statistische Beziehung zwischen Ernährung und Arteriosklerose.
Wiss. Veröff. Dtsch. Ges. Ernährung, Bd. 3. Arteriosklerose und Ernährung. Darmstadt 1959, S. 170.
99. Jahnke, K., Heinzler, F., Assauer, G., Breitbach, A.: Papierelektrophoretische Untersuchungen der Proteine, Lipoproteide und Glucoproteide im Serum bei Diabetes mellitus.
III. Kongr. Internat. Diabetes Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S. 107.
100. John, H. J.: A summary of the findings in 1100 glucose tolerance estimations.
Endocrinology 13 (1929), S. 388.
101. Joslin, E. P.: The treatment of diabetes mellitus.
London 1937, 6th Ed.
102. Joslin, E. P., Root, H. R., White, P., Marble, A.: The treatment of diabetes mellitus.
Philadelphia 1952, 9th Ed.
103. Jütte, A.: Über die Erweiterung der Netzhautvenen bei jugendlichen Diabetikern. Ein Frühsymptom der Retinopathia diabetica. Diabetische Angiopathie. I. Internat. Symp. Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S. 13.

104. Kalk, H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. Med. Wschr. 89 (1959), S. 1117.
105. Kalk, H.: Über die menschliche Fettleber mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Klin. Wschr. 37 (1959), S. 784.
106. Kalk, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch. med. Wschr. 42 (1959), S. 1898.
107. Karam, J. H., Grodsky, G. M., Forsham, P. H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay.
Diabetes, N.Y. 12 (1963), S. 197.
108. Karl, H. J., Raith, L.: Cortisolsekretion und Cortisolabbauprodukte im Urin bei Fettsüchtigen im Vergleich zu Normalpersonen.
Klin. Wschr. 39 (1961), S. 702.
109. Kennedy, G. C., Parker, R. A.: The islets of Langerhans in rats with hypothalamic obesity.
Lancet, London 2 (1963), S. 981.
110. Keys, A.: Diet and the epidemiology of coronary heart disease. Fats in human nutrition. Symposium III: Council on Foods and Nutrition, A.M.A. Chicago 1957, S. 77.
111. Keys, A.: Coronary heart disease and the mode of life.
Mod. Conc. Cardio. Dis. 3 (1956), S. 25.
112. Keys, A.: Diet and incidence of heart disease.
Bull. Univ. Hosp. Minnesota 24 (1953), S. 376.
113. Kimmelstiel, P., Wilson, C.: Intercapillary lesions in glomeruli of the kidney.
Amer. J. Path. 12 (1936), S. 83.
114. Knick, B.: Wandlungen von Art und Häufigkeit der Komplikationsleiden bei Diabetes mellitus und ökonomische Diabetesbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), S. 202 u. 237.
115. Knobloch, U.: Kapillarresistenz bei Diabetikern.
Med. Diss. Leipzig 1953, S. 12.

116. Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Darmstadt 1953.
117. Krebs, W., Riedel, K.: Die Leberfunktion bei Adipositas unter besonderer Berücksichtigung der Fermentuntersuchungen. Dtsch.Gesd.wes. 17 (1962), S.2204.
118. Lang, St., Goldstein, M.S., Levine, R.: Influence of the liver on uptake of glucose by extrahepatic tissues. Amer.J.Physiol. 177 (1954), S.447.
119. Lange, H.J., Knick, B.: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamid-Tests. Med.Klin. 59 (1964), S.1975.
120. Lange, H.J.: Erkennung beruflicher Faktoren bei Entstehung meßbarer Funktionsminderungen mit Hilfe der partiellen Korrelationsrechnung. Int.Arch.Gewerbepath. 20 (1963), S.72.
121. Lasch, H.G., Matthes, K.: Handbuch der Inneren Medizin. 4.Aufl. Berlin, Heidelberg 1960, Bd.IX/4, S.354.
122. Lax, H., Fineberg, A.W.: Abnormalities of the arterial pulse wave in young diabetic subjects. Circulation 20 (1959), S.1106.
123. Le Chyse, R.: Ponctions-biopsies hepatiques dans le diabète. Acta Gastroent.Belg. 10 (1954), S.685.
124. Leevy, C.M., Ryan, Ch.M., Fineberg, J.C.: Diabetes mellitus and liver dysfunction. Amer.J.Med. 8 (1950), S.290.
125. Leipold, H., Wüst, H.: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum. Dtsch.med.Wschr. 86 (1961), S.1342.
126. Lew, E.A.: Some implications of mortality statistics relating to coronary artery disease. J.chronic.Dis. 6 (1957), S.192.
127. Lewis, L.A., Moses, J., Schneider, R.W.: Plasma Proteins. II. Alterations in alloxan diabetic rabbits especially in relation to ocular damage. Am.J.Med.Sc. 213 (1947), S.214.

128. Life Extension Institute of New York City. Tabelle über das menschliche Sollgewicht.
Wiss.Tab. Geigy, Basel 1956.
129. Lippmann, H.: Über Veränderungen der Serumlipotide beim Diabetes mellitus.
Diabetische Angiopathie. I. Internat. Symp. Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S. 253.
130. Lohmeyer, G., Ahlheim, H. A.: Bestimmung der neutralen C-17-Ketosteroiden bei Adipositas, lipophiler Dystrophie und anderen Stoffwechselkrankheiten.
Zschr.klin.Med. 148(1951), S. 352.
131. Lowy, C., Blanchard, G., Phear, D.: Antagonism of insulin by albumin.
Lancet, London 1 (1961), S. 802.
132. Lundbaek, K.: Diabetische Angiopathie, ein spezifisches Krankheitsbild.
Schweiz.med.Wschr. 84 (1954), S. 538.
133. Madison, L. L., Combes, B., Adams, R., Mebane, D., Lecoco, F.:
Insulin's control of the role of the liver in the disposition of a glucose load in diabetic and nondiabetic dogs.
4^o Congr. Fédérat. Internat. Diabète, Vol. 1, Genève 1961, S. 598.
134. Maengwyn, G. D., Lerman, S., Pogell, B. M., Stone, H. H., Friedewald, J. S.: The adrenal cortex in diabetic retinopathy: Urinary 17-Hydroxycorticosteroid excretion studies.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 99 (1956), S. 16.
135. Malins, J. M.: Adrenalectomy for vascular disease of diabetes.
Lancet, London 1 (1956), S. 530.
136. Malmros, H.: The relation of nutrition to health: A statistical study of the effect of war time on arteriosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis and diabetes.
Acta med.Scand. Suppl. 246 (1950), S. 137.
137. Marble, A.: Report of clinical experience with tolbutamide with comments regarding carbutamide, chlorpropamide and phenylbiguanide (DBI).
III. Kongr. Internat. Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S. 373.

138. Martini, G.A., Dölle, W.: Idiopathische Leberzirrhose bei Frauen in der Menopause.
Klin.Wschr. 38 (1960), S.13.
139. Marx, H.: Über die diabetische Stoffwechsellaage bei der arteriellen Verschlusskrankheit.
Verh.Dtsch.Ges.Kreisf.-forsch. 1963, S.244.
140. Megibow, R.S., Megibow, S.J., Pollack, H., Bookman, J.J., Osserman, K.: The mechanism of accelerated peripheral vascular sclerosis in diabetes mellitus.
Amer.J.Med. 15 (1953), S.322.
141. Mehnert, H.: Prädiabetes.
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964), S.688.
142. Meyer, L.W.: Function of the liver in diabetes mellitus.
A.M.A. Arch.Int.Med. 47 (1931), S.182.
143. Meyer, W.W.: Die Bedeutung der Eiweißablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta.
Virchows Arch.path.Anat. 316 (1949), S.268.
144. Meyer, W.W.: Die Eiweißablagerung im Werdegang der Arteriosklerose.
Klin.Wschr. 30 (1952), S.244.
145. Mirouze, J.: L'état du foie dans le diabète humain.
Rev.internat.hépatol. 3 (1953), S.339.
146. Mohnike, G.: Einige klinische Gesichtspunkte zur diabetischen Blutgefäßkrankheit.
Medizinische (1959), S.32.
147. Mohnike, G.: Zur Pathophysiologie der diabetischen Angiopathie unter besonderer Berücksichtigung der eiweißgebundenen Zucker.
III.Kongr. Internat.Diabetes Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S.70.
148. Mohnike, G.: Gefäßkomplikationen beim Diabetes mellitus.
Dtsch.med.J. 22 (1963), S.753.
149. Morrison, L.M.: The role of the liver in atherosclerosis.
Ann.West.Med.Surg. 4 (1950), S.665.

150. Müller, R.: Zum gegenwärtigen Stand der Früherkennung des Diabetes mellitus.
Acta Diabetologica Latina 1 (1964), S.144.
151. Murphy, R.: Obesity and diabetes mellitus.
J. Michigan Med. Soc. 55 (1956), S.1209.
152. Mylius, K.: Retinopathie.
Aktuelle Diabetesfragen, Stuttgart 1957, S.58.
153. Neel, J. V.: Clinical detection of genetic carriers of inherited disease.
Medicine, Baltimore 26 (1947), S.115.
154. Newburgh, L. H., Conn, J. W.: New interpretation of hyperglycemia in obese middle-aged persons.
J. Amer. Med. Ass. 112 (1939), S.7.
155. Newburgh, L. H.: Control of hyperglycemia of obese "diabetics" by weight reduction.
Ann. Int. Med. 17 (1942), S.935.
156. Nikkilä, E. A., Vesenne, M. R., Miettinen, T. A., Pelkonen, R.:
Plasma-insulin in coronary heart-disease.
Lancet, London 2 (1965), S.508.
157. von Noorden, E., Isaac, S.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.
Berlin 1927. 8. Aufl.
158. Oberdisse, K., Blank, H., Hüter, K. A.: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962), S.446.
159. Ogilvie, R. F.: Sugar tolerance in obese subjects. A review of sixty-five cases.
Quart. J. Med. 28 (1935), S.345.
160. Ogilvie, R. F.: The islands of Langerhans in 19 cases of obesity.
J. Path. Bact. 37 (1933), S.473.
161. Ott, H., Lohss, F., Gergely, J.: Der Nachweis von Serumlipoproteiden in der Aortenintima.
Klin. Wschr. 36 (1958), S.383.

162. Otto, H., Bennek, M., Degenhardt, J.: Über den Einfluß des Diabetes auf die Arteriosklerose.
Diabetische Angiographie. I. Internat. Symp. Diabetesfragen (Karlsruhe 1962), Berlin 1964, S. 181.
163. Paullin, J. E., Sauls, H. C.: A study of the glucose tolerance test in the obese.
Sth. Med. J. (Birmingham, Ala.) 15 (1922), S. 249.
164. Penrose, L. S., Watson, E. M.: Sex-linked tendency in familial diabetes.
Proc. Amer. Diabetes Ass. 5 (1945), S. 163.
165. Petrides, P.: Der latente Diabetes, seine Erkennung und Prophylaxe.
Med. Klin. 58 (1963), S. 70.
166. Pezold, F. A.: Statistische Erhebungen über Häufigkeit und Verteilung der Arteriosklerose an dem autopsischen Material eines Berliner Universitätsklinikums.
Wissenschaftl. Veröff. Dtsch. Ges. Ernährung, Bd. 3: Arteriosklerose und Ernährung. Darmstadt 1959, S. 162.
167. Pincus, G., White, P.: On the inheritance of diabetes mellitus.
I. An analysis of 675 family histories.
Amer. J. Med. Sc. 186 (1933), S. 1.
168. Poche, R., Schumacher, K. Th.: Über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Leberzirrhose.
Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh. 16 (1956), S. 68.
169. Pomeranz, J.: Bromsulphalein sodium retention evaluation of hepatic function in diabetes mellitus.
Metabolism, N. Y. 1 (1952), S. 540.
170. Popper, H.: Morphologic and biochemical aspects of fatty liver.
Acta hepatosplen. 8 (1961), S. 279.
171. Porstmann, W.: Die Kapillarresistenz als meßbare Größe des diabetischen Gefäßschadens.
Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh. 14 (1954), S. 2.
172. Poulsen, J. E.: Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmond's Disease.
Diabetes, N. Y. 2 (1953), S. 7.

173. Rabinowitz, D., Ziegler, K.L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Evidence for adaptive hyperinsulinism.
Lancet, London 2 (1961), S.690.
174. Randerath, E.: Zur Frage der intercapillären (diabetischen) Glomerulosklerose.
Virchows Arch.path.Anat. 323 (1953), S.483.
175. Randerath, E., Diezel, P.B.: Vergleichende histochemische Untersuchungen der Arteriosklerose bei Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 205 (1958), S.523.
176. Reaven, G., Calciano, A., Cody, R., Lucas, C., Miller, R.: Carbohydrate intolerance and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus.
J.Clin.Endocr., Springfield, 23 (1963), S.1013.
177. Recant, L., Alp, H., Koch, M., Eggemann, J.: Plasma insulin-like activity (ILA): insulin plus adipose tissue inhibitors?
J.Clin.Invest. 42 (1963), S.968.
178. Regli, A.: Kombinationsformen von Laennecscher Leberzirrhose mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur Hämochromatose.
Helvet.med.acta 21 (1954), S.535.
179. Reinberg, M.H., Lipson, M.: The association of Laennec's cirrhosis with diabetes mellitus.
Ann.Int.Med. 33 (1950), S.1195.
180. Renold, A.E.: Pathophysiology of diabetes mellitus. II. Metabolic consequences of insulin lack.
4^o Congr. Fédérat.Internat.Diabète, Vol.1, Genève 1961, S.39.
181. Rich, A.R., Berthrong, M., Bennett, J.L.: The effect of cortisone upon the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensitivity.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 87 (1950), S.549.
182. Ries, W., Schuster, L., Seige, K., Wegner, H.: Gewebesclearance mit Jod¹³¹ bei Diabetikern.
Klin.Wschr. 38 (1960), S.681.

183. Ries, W., Egler, E., Möbius, M.: Zur Frage der Kapillarpermeabilität beim Diabetes mellitus.
Dtsch.Ztschr.Verdaunungskrrh. 16 (1956), S.93-99.
184. Ries, W.: Die Leber bei Fettsüchtigen.
Münch.med.Wschr, 40 (1960), S.1921.
185. Riva, G.: Das Serumeiweißbild.
Stuttgart 1957, S.490.
186. Robbers, H., Rümelin, K.: Fettleber-Zirrhose.
Acta hepatologica 3 (1955), S.102.
187. Rosen, D., Maengwyn-Davies, G.D., Friedenwald, J.S.:
13th Clinical Meeting, Wilmer Residents Association, Baltimore 1954.
188. Rümelin, K.: Fettleber-Zirrhose.
Acta hepatologica 9 (1961), S.217.
189. Ružđić, H., Juričić, Ph.D., Skrabalo, Zđ.: Veränderungen der Konzentration einzelner Serum-Glukoproteid-Komponenten bei verschiedenen klinischen Bildern des Diabetes.
4^o Congr. Fédérat.Internat.Diabète, Vol.1, Genève 1961, S.106.
190. Samaan, N., Fraser, R., Dempster, W.J.: The "typical" and "atypical" forms of serum insulin.
Diabetes, N.Y. 12 (1963), S.339.
191. Scenas, P., Pattee, C.J.: Studies of adrenocortical function in obesity.
J.Clin.Endocr., Springfield, 19 (1959), S.344.
192. Schall, H.: Nahrungsmitteltabellen.
Leipzig 1962, S.133.
193. Schenk, E.G., Mellinghoff, C.H.: Der Diabetes mellitus als Volkskrankheit und seine Beziehung zur Ernährung.
Darmstadt 1960.
194. Schettler, G.: Arteriosklerose.
Stuttgart 1961, S.403.
195. - S.126.
196. - S.128.
197. - S.159.

198. Schettler, G.: Arteriosklerose.
Stuttgart 1961, S.158.
199. - S.143.
200. Schettler, G.: Klinik der Arteriosklerose und ihre Beziehung zur Ernährung.
Wissenschaftl. Veröff. Dtsch. Ges. Ernährung. Bd.3: Arteriosklerose und Ernährung, Darmstadt 1959, S.64.
201. Scheurlen, P.G.: Über Serumeiweißveränderungen beim Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 33 (1955), S.198.
202. Schliack, V.: Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes.
Ergebnisse der Diabetes-Reihenuntersuchung und methodisch-diagnostische Probleme.
4^o Congr. Fédérat. Internat. Diabète, Vol.1, Genève 1961, S.197.
203. Schteingart, D.E., Gregerman, R.J., Conn, J.W.: A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushings syndrome.
Metabolism, N.Y. 12 (1963), S.484.
204. Simkin, B.: Urinary 17-ketosteroid and 17-ketogenic steroid excretion in obese patients.
New Engl. J. Med. 264 (1961), S.974.
205. Sinapius, D.: Zur Genese arteriosklerotischer Frühveränderungen der Aorta.
Virchows Arch. path. Anat. 318 (1950), S.316.
206. Sneyd, J.G.T.: Pancreatic and serum insulin in the New Zealand strain of obese mice.
J. Endocrin. 28 (1964), S.163.
207. Soskin, S., Levine, R.: Carbohydrate metabolism; correlation of physiological, biochemical and clinical aspects.
Chicago, Univ. Chicago Press 1946, S.280-290.
208. Soskin, S., Allweiss, M.D., Mirsky, J.A.: Interpretation of abnormal dextrose tolerance curves occurring in toxemia in terms of liver function.
A.M.A. Arch. Int. Med. 56 (1935), S.927.

209. Sowton, E.: Cardiac infarction and the glucose tolerance test.
Brit. Med. J. 1 (1962), S. 84.
210. Spiro, R. G.: Studies on the biosynthesis of glucosamine in the intact rat.
J. Biol. Chem. 234 (1959), S. 742-748.
211. Stärck, G.: Zur Pathogenese des diabetischen Kapillarschadens.
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954), S. 1440.
212. Steigerwaldt, F.: Zur Klinik diabetischer Gefäßprozesse und ihrer humoralen Erfassung.
III. Kongr. Internat. Diabetes Federat. (Düsseldorf 1958), Stuttgart 1959, S. 105.
213. Steinberg, A. G.: Heredity and Diabetes.
Eugenics Quarterly 2 (1955), S. 26.
214. Strom, A., Jensen, R. A.: Mortality from circulatory disease in Norway 1940-1945.
Lancet, London 1 (1951), S. 126.
215. Szűcs, S., Kahán, A., Czapó, G., Sövényi, E.: Röntgenbestrahlung der Hypophysengegend bei diabetischer Retinopathie.
Diabetische Angiopathie. I. Internat. Symp. Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S. 339.
216. Teuscher, A., Escher, F., Frankhauser, S., Reubi, F., Goldmann, H., Girard, J.: Hormonale und klinische Aspekte der transphenoidalen Hypophysektomie bei der Behandlung der diabetischen Angiopathie.
Diabetische Angiopathie. I. Internat. Symp. Diabetesfragen (Karlsburg 1962), Berlin 1964, S. 343.
217. Thiel, R.: Der Diabetes mellitus ein Gefäßproblem?
Stuttgart 1956, S. 18.
218. - S. 29.
219. Unger, R. H.: Madison, L. L.: A new diagnostic procedure for mild diabetes.
Diabetes, N. Y. 7 (1958), S. 455.
220. Unger, R. H., Madison, L. L.: Comparison of response to intravenous administered sodium tolbutamide in mild diabetic and nondiabetic subjects. J. Clin. Invest. 37 (1958), S. 627.

221. Vallance-Owen, J., Lilley, M.D.: Insulin antagonism in the plasma-albumin of obese diabetics and prediabetics.
Lancet, London, 2 (1961), S.806.
222. Vallance-Owen, J.: Insulin antagonists.
Brit.Med.Bull. 16 (1960), S.214.
223. Vallance-Owen, J.: Antagonists of insulin.
Fortschritte der Diabetesforschung, Stuttgart 1963, S.10.
224. Vallance-Owen, J.: Diabetes mellitus-causation.
Proc.Roy.Soc.Med., London, 55 (1962), S.207.
225. Vallance-Owen, J., Ashton, W.L.: Cardiac infarction and insulin antagonism.
Lancet, London, 1 (1963), S.1226.
226. Velhagen, J.: Sehorgan und innere Sekretion.
Berlin, Wien, München 1943.
227. Voigt, K.D., Schrader, E.A.: Untersuchungen über das Verhalten der Lipo- und Glykoproteide bei arteriographisch gesicherten Arteriosklerosen.
Klin.Wschr. 33 (1955), S.465.
228. Waddell, W.R., Field, R.A.: Carbohydrate metabolism in atherosclerosis.
Metabolism, N.Y., 9 (1960), S.800.
229. Wagener, H.P.: Retinopathy in diabetes mellitus.
Proc.Amer.Diabetes Ass. 5 (1945), S.203.
230. Wahlberg, F.: The intravenous glucose tolerance test in atherosclerotic disease with special reference to obesity, hypertension, diabetic heredity and cholesterol values.
Acta Med.Scand. 171 (1962), S.1.
231. Walker, A.R.P., Anderson, M., Bersohn, J.: Sex factor in coronary heart-disease.
Brit.Med.J. 1 (1956), S.1224.
232. Weithaler, K.: Der intravenöse Rastinontest bei der Fettleber.
Wien.med.Wschr. 114 (1956), S.79.
233. White, N.K., Edwards, J.E., Dry, Th.G.: The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age in man.
Circulation 1 (1950), S.645.

234. Wilens, S.L.: Bearing of general nutritional states on atherosclerosis.
Arch.Intern.Med. (Chicago) 79 (1947), S.129.
235. Wolfe, J.B., Hyman, A.S., Plungian, M.B., Dale, A.D., Ginnis, G.E.:
The liver in atheromatous syndrome, experimental and clinical
investigation.
Ann.West.Med.Surg. 4 (1950), S.679.
236. Wrenshall, G.A., Andrus, S.B., Mayer, J.: High levels of pancreatic
insulin coexistent with hyperplasia and degranulation of beta-
cells in mice with the hereditary obese-hyperglycemic syndrome.
Endocrinology 56 (1955), S.335.
237. Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Basel 1952, S.257.
238. Yudkin, J.: Diet and coronary thrombosis. Hypothesis and fact.
Lancet, London, 2 (1957), S.155.
239. Zelman, S.: The liver in obesity.
A.M.A.Arch.Int.Med. 90 (1952), S.141.
240. Zimmermann, O., Wustinger, E., Hofbauer, E.: Die Altersgruppierung
und dispositionelle Faktoren des akuten Myokardinfarktes.
Wien.med.Wschr. 104 (1954), S.1007.
241. Zimmermann, H.F., McMurray, F.G., Rappaport, H., Alpert, L.K.:
Studies of the liver in diabetes mellitus. I. Structural and
functional abnormalities.
J.Laborat.Clin.Med., St.Louis, 36 (1950), S.912.
242. Zimmermann, H.F., McMurray, F.G., Rappaport, H., Alpert, L.K.:
II. The significance of fatty metamorphosis and its correlation
with insulin sensitivity.
J.Laborat.Clin.Med., St.Louis, 36 (1950), S.922.
243. Zschoch, H.: Gefäßveränderungen der Leber bei Diabetes mellitus.
Diabetische Angiopathie. I. Internat.Symp.Diabetesfragen
(Karlsburg 1962), Berlin 1964, S.27.
244. Zschoch, H., Mohnike, G.: Klinische Untersuchungen und bioptische
Leberbefunde bei Diabetes mellitus.
Zschr.inn.Med. 18 (1963), S.165.

Herrn Professor Dr. K n i c k schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas meiner Inaugural-Dissertation und seine stets fürsorgliche Beratung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. L a n g e (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation; Direktor: Prof. Dr. Dr. Koller) für die Anleitung und wertvollen Hinweise auf dem Gebiete der medizinischen Statistik.

LEBENS LAUF

Ich, Hartmut Heinz Fallen, wurde am 30. Mai 1941 in Homberg Krs. Moers geboren als Sohn des Kaufmanns Heinz Fallen und dessen Ehefrau Sibylle Fallen, geb. Reimer.

Nach zweijähriger Evakuierung während der letzten Kriegsjahre in St. Märgen/Breisgau besuchte ich von 1947 bis 1951 die Volksschule in Duisburg-Ruhrort und danach 9 Jahre das Max-Planck-Gymnasium in Duisburg-Meiderich. Am 3. März 1960 legte ich dort meine Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Im Sommersemester 1960 wurde ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert und begann mein Medizinstudium. Am 28. Juli 1961 bestand ich meine Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 22. April 1963 legte ich die Ärztliche Vorprüfung mit der Note "sehr gut" ab.

Im Wintersemester 1963/64 studierte ich an der Albert Ludwigs-Universität in Freiburg. Seit dem Sommersemester 1964 bin ich wieder in Mainz immatrikuliert.

